

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Klee

**Untersuchungen zur Validität der
Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von
Labmagengeschwüren bei Kühen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Gilles Hansel
aus Luxemburg

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Klee

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermanns

Tag der Promotion: 11. Februar 2012

Meinen Eltern

Meinem Großvater François Hansel

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Labmagenläsionen bei Kühen	2
1.1.	Definitionen.....	2
1.2.	Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.2.1.	Ätiologie.....	3
1.2.1.1.	Protektive Mechanismen	4
1.2.1.2.	Aggressive Mechanismen	6
1.2.2.	Pathogenese	9
1.3.	Prävalenz der Labmagenveränderungen	10
1.4.	Klinische Erscheinungen.....	12
1.5.	Pathologisch-anatomische Befunde	14
1.5.1.	Morphologie der Veränderungen	14
1.5.2.	Lokalisation der Veränderungen	15
1.5.3.	Anzahl der Veränderungen.....	16
2.	Pepsinogen.....	17
2.1.	Definition und Einteilung.....	17
2.2.	Synthese, Speicherung, Sekretion	18
2.3.	Aktivierung.....	19
2.4.	Regulation der Pepsinogensekretion	20
2.5.	Metabolismus	21
2.6.	Bestimmung von Pepsinogen im Serum	23
2.7.	Bedeutung der Serumpepsinogenbestimmung in der Tiermedizin	25
III.	MATERIAL UND METHODEN	28
1.	Probanden und Materialien	28
1.1.	Probanden.....	28
1.2.	Chemikalien und Geräte.....	28
2.	Methoden.....	30
2.1.	Untersuchung der Labmagenschleimhaut	30
2.1.1.	Einteilung der Läsionen nach Typ	31

2.1.2.	Lage der Läsionen	33
2.1.3.	Anzahl der Läsionen.....	33
2.1.4.	Bestimmung der von Läsionen betroffenen Fläche.....	33
2.2.	Serumpepsinogenbestimmung	34
2.2.1.	Testverfahren.....	34
2.2.2.	Validierung des Verfahrens.....	35
2.2.3.	Vergleich der Serumpepsinogengehalte der Tiere	35
2.3.	Statistische Auswertung	35
IV.	ERGEBNISSE	37
1.	Allgemeine Angaben	37
2.	Pathologisch-anatomische Befunde	38
2.1.	Prävalenz von Labmagenveränderungen	38
2.2.	Lokalisation der Veränderungen	40
2.3.	Anzahl der Veränderungen.....	42
2.4.	Fläche der Veränderungen	44
2.4.1.	Typ IV Geschwüre	47
2.4.1.1.	Pathologisch-anatomische Bauchhöhlenbefunde bei Tieren mit Typ IV Geschwür.....	47
3.	Pepsinogenbestimmung	48
3.1.	Validierung.....	48
3.2.	Resultate der Serumpepsinogenbestimmung	50
3.2.1.	Vergleich zwischen der Serumpepsinogenkonzentration der Tiere ohne Läsionen und der der Tiere mit Läsionen an der Labmagenschleimhaut.....	50
3.2.2.	Faktoren mit Einfluss auf die Serumpepsinogenkonzentration.....	52
3.2.2.1.	Serumpepsinogenkonzentration nach Typ der Läsion	52
3.2.2.2.	Einfluss von Lokalisation, Anzahl und Fläche der Läsionen auf die Serumpepsinogenkonzentration	57
3.3.	Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren.....	58
V.	DISKUSSION	60
1.	Pathologisch-anatomische Befunde	60
1.1.1.	Erosionen.....	61

1.1.2.	Nicht-perforierende Geschwüre	61
1.1.3.	Perforierende Geschwüre	63
1.1.4.	Narben	64
2.	Serumpepsinogenbestimmung	65
2.1.	Validierung der Methode	65
2.2.	Resultate der Serumpepsinogenbestimmung	66
2.2.1.	Faktoren mit Einfluss auf die Serumpepsinogenkonzentration.....	66
2.3.	Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren	69
3.	Schlussfolgerung.....	70
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	72
VII.	SUMMARY.....	74
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	76
IX.	ANHANG	87
X.	DANKSAGUNG	99

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
AUC	Area under the curve
BCA	bicinchoninic acid (Bicinchoninsäure)
BKF	Bösartiges Katarrhalfieber
BSA	Bovines Serumalbumin
BVD/MD	Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal Disease
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
COX	Cyclooxygenase
EC-Nummer	Enzyme Commission Nummer
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
g	Relative Zentrifugalkraft
KI	Konfidenzintervall
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

m	Median
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Anzahl
ng	Nanogramm
RIA	Radioimmunoassay
ROC	Receiver operating characteristic
Serum-PG-Konzentration	Serumpepsinogenkonzentration
UTyr	Tyrosineinheit: Mikromol freigesetztes Tyrosin pro Liter Serum pro Minute
vgl.	vergleiche

I. EINLEITUNG

Bei Tieren an der hiesigen Klinik, die sich nach der Behebung der Grundkrankheit nicht wie erwünscht erholen und verenden oder euthanasiert werden müssen, werden im Rahmen der Sektion auffallend häufig ulzerative Veränderungen der Labmagenschleimhaut festgestellt. Es gilt als gesichert, dass Labmagengeschwüre beim Rind häufig vorkommen, die betroffenen Tiere allerdings in einer Vielzahl der Fälle keine typische klinische Symptomatik zeigen. Lediglich bei starkem intraluminalen Blutverlust in den Labmagen oder nach Perforation der gesamten Labmagenwand zeigen die Tiere sicher Symptome.

In der Humanmedizin wird seit langem, insbesondere seit der Entdeckung von *Helicobacter pylori*, die Bestimmung der Serumpepsinogenaktivität zur Diagnostik von ulzerativen Läsionen der Magenschleimhaut eingesetzt. In der tiermedizinischen Literatur wird dieser Test zwar seit Jahren in Verbindung mit der bovinen Ostertagiose erwähnt, es finden sich jedoch nur wenige Angaben über die Verwendung zur Diagnostik bei anderen Labmagenerkrankungen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren bei Kühen zu evaluieren.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Labmagenläsionen bei Kühen

1.1. Definitionen

Definitionsgemäß unterscheidet man bei Läsionen der Labmagenschleimhaut zwischen Erosionen und Ulzera. Die Bezeichnung hängt dabei von der Tiefe des Defektes ab. Bei einschichtigen Epithelien, wie den Drüsenzonen des Magens, spricht man vom Ulkus, wenn die Schädigung über die *Lamina muscularis mucosae* hinaus reicht, während oberflächlichere Läsionen als Erosionen bezeichnet werden. Letztere können dann auch ohne Narbenbildung abheilen. Ein Ulkus kann bis in die *Tunica muscularis* und die *Tunica serosa* reichen. Dabei kann das Geschwür auch die Magenwand in ihrer gesamten Stärke durchdringen. Man spricht in diesem Fall von einem perforierenden Ulkus (GRUBER, 2007; GELBERG, 2009).

Labmagengeschwüre bei Kühen sind nach FOX (1980) und WHITLOCK (1980) klassifiziert worden. Die Klassifikation wurde von verschiedenen Autoren modifiziert (SMITH et al., 1983; BRAUN et al., 1991b). Demnach existieren vier verschiedene Typen von Veränderungen, welche sich in Klinik, Verlauf, Therapiemöglichkeit und Prognose deutlich voneinander unterscheiden.

Typ I: Erosionen und nicht perforierende Ulzera mit lediglich minimalen intraluminalen Blutungen, zum Teil begleitet von umschriebenen Wandverdickungen und/oder lokaler Serositis. Typ I Ulzera sind nur selten mit klinischen Symptomen verbunden.

BRAUN et al. (1991b) unterteilten Typ I Ulzera nach dem makroskopischen Erscheinungsbild in vier Subtypen:

Typ Ia: Erosionen mit minimalen Mukosadefekten, welche sich zum Teil nur durch farbliche Abweichungen von der restlichen Schleimhaut unterscheiden. Entscheidendes Kriterium ist der Verlust der normalen Schleimhauttextur.

- Typ Ib: Tiefere Erosionen mit lokalen Blutungen. Scharf definierte dunkelrot-schwarze Stellen, die wie ausgestanzt aussehen.
- Typ Ic: Krater mit Detritus, Fibrin oder Entzündungsprodukten ausgefüllt. Die Ränder sind hierbei häufig typisch aufgeworfen.
- Typ Id: Sternförmige Ausbildung von Falten auf den *Plicae spirales*, welche im Zentrum konvergieren oder die Plicae vollständig perforieren.

Typ II: Ulkus, welches die Wand eines größeren Gefäßes arrodiert, gewöhnlich in der Submukosa. Es resultiert starker Blutverlust in den Labmagen hinein, einhergehend mit Anämie und Meläna (nach 24 Stunden).

Typ III: Ulkus mit akuter lokalisierter Peritonitis nach Perforation der Labmagenwand in ihrer gesamten Stärke. Die Besonderheit liegt darin, dass die resultierende Peritonitis lokalisiert bleibt, indem es zu Verklebungen, später Verwachsungen mit umliegenden Strukturen wie Netz, Peritoneum oder Eingeweideanteilen kommt.

Typ IV: Perforierendes Ulkus mit generalisierter Peritonitis. Der Unterschied zum Typ III Ulkus besteht darin, dass die resultierende Peritonitis nicht auf den Bereich der Perforation beschränkt bleibt. HEMMINGSEN (1967) beschreibt hierbei zwei Formen: einerseits das Ergießen von Labmageninhalt in die freie Bauchhöhle, welche zur generalisierter Peritonitis führt; andererseits die Perforation in die *Bursa omentalis* mit resultierender Bursitis omentalis.

1.2. Ätiologie und Pathogenese

1.2.1. Ätiologie

Ätiologisch lassen sich Labmagengeschwüre in peptische und nicht-peptische Ulzera unterteilen (BRAUN, 2006).

Nicht-peptische Ulzera resultieren aus entzündlich-nekrotisierenden oder tumorösen Prozessen im Bereich der Labmagenwand. Solche Veränderungen finden sich bei Fremdkörperverletzungen, aber auch bei zahlreichen Infektionen

wie BVD/MD, BKF, Tuberkulose oder boviner Leukose (RADOSTITS et al., 1994, BRAUN, 2006).

Das peptische Ulkus wird seit langem als Resultat des Selbstverdaus der Magenwand verstanden. Bereits 1910 schreibt SCHWARZ: „*Die auf den Magen und die nächstgelegenen Anteile des Verdauungstraktes beschränkte Lokalisation des Ulcus pepticum weist darauf hin, daß das Magengeschwür ein Produkt der Selbstverdauung ist*“ (SCHWARZ, 1910). Die genauen Mechanismen, die hierzu führen, sind bis heute nicht abschließend geklärt, allerdings scheint es beim Menschen und beim Tier gemeinsame Faktoren zu geben, welche die Entstehung eines peptischen Ulkus begünstigen (AUKEMA und BREUKINK, 1974; SMITH et al., 1983; BRAUN et al., 1991b; DIRKSEN et al., 1997; BRAUN, 2006). Es wird davon ausgegangen, dass eine Störung des Gleichgewichts zwischen den an der Labmagenschleimhaut wirkenden schützenden und den die Labmagenschleimhaut schädigenden, aggressiven, Mechanismen besteht, in dem Sinne, dass entweder die schützenden Mechanismen gestört sind oder die schädigenden Mechanismen überwiegen (JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b; DIRKSEN et al., 1997; BRAUN, 2006). Alle die Schleimhaut schützenden Mechanismen werden dabei unter dem Begriff der Schleimhautbarriere zusammengefasst (BRAUN et al., 1991b; WALLACE und GRANGER, 1996).

1.2.1.1. Protektive Mechanismen

Schon über dem eigentlichen Schleimhautepithel des Labmagens setzen erste Schutzmechanismen ein. Die durch die Belegzellen der Magendrüsen ins Lumen sezernierte Salzsäure spielt eine wichtige Rolle bei der Verhinderung der bakteriellen Besiedlung des Magens (WALLACE und GRANGER, 1996). Daneben werden von den Nebenzellen Schleim und Bikarbonat produziert. Diese Schleimbarriere hat zwei wesentliche Aufgaben. Die erste Aufgabe ist physikalischer Art. Die Schleimschicht schützt einerseits die Mukosa vor mechanischer Schädigung, andererseits stellt sie eine Permeabilitätsbarriere für im Labmageninhalt befindliche Makromoleküle, vor allem Pepsin, dar. Die zweite Aufgabe ist chemischer Art. Die Bikarbonationen dienen dazu, in unmittelbarer Nähe der Schleimhaut einen fast neutralen pH-Wert aufrecht zu erhalten, wogegen dieser im Lumen bei fast 2 liegt. Durch diesen pH-Gradienten wird die Diffusion

von H^+ -Ionen in Richtung der Schleimhaut verhindert (NAVETAT, 1987).

Die nächste Stufe der Schleimhautbarriere stellen die Schleimhautepithelzellen dar. Diese Zellen besitzen an ihrer apikalen Membran eine hohe Toleranz gegenüber tiefen pH-Werten, so dass die intakte Schleimhaut im Normalfall nicht durch H^+ -Ionen geschädigt werden kann (BRAUN et al., 1991b; WALLACE und GRANGER, 1996). Daneben spielt das Epithel eine entscheidende Rolle beim Verschluss entstandener Defekte. Unter dem Begriff „Restitution“ versteht man dabei die Migration von Zellen durch Lateralverschiebung über einen Defekt hinweg, was zu einem raschen Verschluss des Defektes führt. Erste Anzeichen dieses Defektverschlusses lassen sich bei Ratten bereits nach drei Minuten, bei Menschen nach 15 Minuten, im Anschluss an eine ethanolbedingte Schädigung des Epithels nachweisen (LACY et al., 1993).

Damit die Zellen in der Lage sind, adäquat auf Schädigungen zu reagieren, bedarf es des Weiteren einer optimalen Durchblutung der Schleimhaut. Diese ist wichtig für die ständige Zellerneuerung, die Reparatur von entstandenen Defekten und für die Funktionalität der Zellen. Letztere ist insbesondere im Hinblick auf den Abtransport, die Verdünnung und die Neutralisierung toxischer Substanzen, wie der Salzsäure, die aus dem Lumen zur Schleimhaut vorgedrungen sind, wichtig (BRAUN et al., 1991b; BARKER et al., 1993; WALLACE und GRANGER, 1996).

Die Regulierung der Schleimhautbarriere erfordert das Eingreifen einer Vielzahl von endogenen Mediatoren (SZABO, 1991; PETZINGER, 2002). Von besonderer Bedeutung sind hier die Prostaglandine, insbesondere das Prostaglandin E_2 und das Prostazyklin (PGI_2). Prostaglandine greifen an vielen Stufen in die Abwehrmechanismen der Magenschleimhaut ein. Sie aktivieren die Schleim- und Bikarbonatsekretion, hemmen die Säuresekretion und stimulieren die Mukosadurchblutung. Daneben reduzieren Prostaglandine die Permeabilität der Schleimhaut und verhindern so eine Rückdiffusion von H^+ -Ionen. Des Weiteren spielen sie eine wichtige regulierende Rolle bei der akuten entzündlichen Reaktion, welche auf eine Schleimhautverletzung folgt und tragen somit dazu bei eine rasche Abheilung zu gewährleisten (WALLACE, 2008).

1.2.1.2. Aggressive Mechanismen

Allen oben beschriebenen, die Schleimhautbarriere bildenden, protektiven Mechanismen stehen solche gegenüber, die in der Lage sind, diese Barriere zu durchbrechen und so zu Schädigungen der Magen- bzw. Labmagenwand zu führen. Hierbei wirken offenbar sowohl endogene als auch exogene Faktoren zusammen (JOHANNSEN et al., 1989).

Eine wichtige Rolle kommt der im Labmagensaft enthaltenen Säure zu. Durch eine hohe basale Säuresekretion oder auch bei Hypersekretion aufgrund pathologischer Zustände wie Gastrinom (Zollinger-Ellison Syndrom aufgrund der pathologischen Vermehrung der Gastrinproduktion) oder Mastzelltumor (vermehrte Säuresekretion aufgrund hoher Histamingehalte im Blut) kann es zur Ulkusbildung kommen (BARKER et al., 1993). Durch die Besonderheit des Magens der Wiederkäuer, mit den dem Labmagen vorgeschalteten Kompartimenten, gibt es aber auch weitere Möglichkeiten einer vermehrten Säureanflutung in den Labmagen. JOHANNSEN et al. (1989) berichten, dass Zusammensetzung, Struktur und Qualität der Futtermittel und dem Fütterungsregime eine besondere Rolle zukommt. Von verschiedenen Autoren sind eine große, auf wenige Mahlzeiten verteilte, Kraftfuttergabe und somit eine hohe Anflutung von im Pansen gebildeten flüchtigen Fettsäuren, ebenso wie die erhöhte Laktatanflutung bei einer Pansenazidose als ursächlicher Faktor für das Entstehen von Labmagengeschwüren genannt worden (WHITLOCK, 1980; BRAUN et al., 1991b; RADOSTITS et al., 1994; CABLE et al., 1998; BRAUN, 2006). Hohe Konzentrationen an flüchtigen Fettsäuren wie Essig-, Propion- oder Buttersäure oder hohe Milchsäuregehalte zerstören die Schleimschicht und ermöglichen somit die Rückdiffusion von H^+ -Ionen und Pepsin zur Schleimhaut und damit die Schädigung von Epithelzellen (AUKEMA und BREUKINK, 1974; BRAUN et al., 1991b; BRAUN, 2006). Das gleiche Prinzip soll auch bei jungem, kohlenhydratreichem Gras eine Rolle spielen (AUKEMA und BREUKINK, 1974; WHITLOCK, 1980; RADOSTITS et al., 1994), ebenso wie beim Reflux von Gallensäuren aus dem Duodenum (BRAUN et al., 1991a; BRAUN et al., 1991b; BARKER et al., 1993).

Sowohl beim Menschen als auch beim Tier scheinen verschiedene Stressoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Geschwüren zu spielen. So berichten

AUKEMA und BREUKINK (1974) von einem Einfluss der Besatzdichte pro Hektar Grünland bei Weidegang. Die gleichen Autoren finden auch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten blutender Labmagengeschwüre und der Menge und Art der Düngung des Grünlands, sowie zu sehr regenreichen Perioden in den Sommermonaten (AUKEMA und BREUKINK, 1974). Andere Autoren sehen hingegen eine zeitliche Häufung im Spätherbst und Winter (HEMMINGSEN, 1966; SMITH et al., 1983). Auch der Stress von Ausstellungen oder Auktionen ist als Auslöser von akuten Labmagenblutungen beschrieben (RADOSTITS et al., 1994). Oft wird berichtet, dass es gerade die zeitliche Häufung verschiedener Stressoren ist, die zum Entstehen von Labmagengeschwüren führt. Demnach gelten die Tiere in der späten präpartalen und frühen postpartalen Phase, in der Stressfaktoren wie Fütterungsumstellung, Kalbung, die einsetzende Laktation und später das Erreichen des Laktationsmaximums auftreten, als besonders prädisponiert für das Auftreten von Labmagengeschwüren (WHITLOCK, 1980; PALMER und WHITLOCK, 1984; BRAUN et al., 1991b; RADOSTITS et al., 1994). In dieser Phase kommt es daneben häufig zum Auftreten von Krankheiten, wie Metritis, Mastitis, Ketose oder Labmagenverlagerungen, welche ebenfalls als Stress angesehen werden (SMITH et al., 1983; PALMER und WHITLOCK, 1983; PALMER und WHITLOCK, 1984). SMITH et al. (1983) geben an, dass in 76 % der Fälle mit Labmagenulzera mindestens eine zusätzliche Erkrankung vorlag, während PALMER und WHITLOCK (1983; 1984) bei über 90 % der Tiere mit blutenden oder perforierenden Ulzera mindestens eine zusätzliche Erkrankung diagnostizierten. Der Mechanismus der stressbedingten Geschwürsbildung könnte laut WHITLOCK (1980) auf die erhöhte Ausschüttung von ACTH und somit endogenen Glukokortikoiden zurückgeführt werden. Diese führen zu einer Steigerung der Säure- und Pepsinsekretion im Labmagen, zu einer Reduktion der mitotischen Aktivität der Schleimhautzellen sowie zu einer Abnahme der Schleimproduktion durch die Nebenzellen (WHITLOCK, 1980; BRAUN et al., 1991b).

Eine weitere Ursache für das Auftreten von Labmagengeschwüren ist, laut verschiedenen Autoren, die mechanische Belastung der Schleimhaut. JOHANNSEN et al. (1989) stellen im Pylorusteil, mit seinem geringen Fassungsvermögen, der Passageenge und der hohen Peristaltik, ein vermehrtes

Auftreten von Narben fest. Dies erklären sie dadurch, dass durch die genannten Gegebenheiten die Verstärkung von Schleimhautläsionen begünstigt, sowie deren Abheilung gestört wird. Durch das häufig gemeinsame Auftreten von Geschwüren und Labmagenverlagerungen gehen CABLE et al. (1998) davon aus, dass bei Verlagerungen des Labmagens eine Überdehnung der Labmagenschleimhaut zu deren Reißen führen kann. Die Schäden an der Schleimhaut würden anschließend dadurch verschlimmert, dass die im Labmagen befindliche Salzsäure zurückgehalten wird und so lange Zeit auf die geschädigte Schleimhaut einwirken kann.

Daneben können auch exogen zugeführte Substanzen das Entstehen von Labmagenulzera begünstigen. Der Effekt von im Rahmen einer Therapie zugeführten Glukokortikoiden entspricht dabei dem der in Stresssituationen ausgeschütteten endogenen Glukokortikoide (WHITLOCK, 1980; BRAUN et al., 1991b). Auch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) haben eine ausgeprägte ulzerogene Wirkung. Hierbei spielen sowohl topische als auch systemische Effekte der NSAIDs eine Rolle (WALLACE, 2008). Zu den topischen Effekten gehört insbesondere die direkt toxische Wirkung auf die Epithelzellen. Diese ist besonders bei schwach sauren NSAIDs, wie Acetylsalicylsäure ausgeprägt. Im sauren Milieu des Magens liegt Acetylsalicylsäure in unionisierter Form vor und wird durch seine relativ hohe Fettlöslichkeit von den Epithelzellen resorbiert. Nach der Resorption geht es im neutralen intrazellulären Milieu in die ionisierte Form über und zerstört, auf bislang nicht bekanntem Weg, die Zellen (DAVENPORT, 1976; WALLACE, 2008). Die systemischen Effekte beruhen auf der Fähigkeit der NSAIDs, die Enzyme Cyclooxygenase I und II (COX I und COX II) und damit die Prostaglandinsynthese zu unterdrücken. Durch diese Hemmung wird die oben beschriebene Wirkung der Prostaglandine an der Aufrechterhaltung der Schleimhautbarriere gehemmt, wodurch die Schleimhaut empfänglicher für Schädigungen wird und ihre Heilung gestört wird (WALLACE, 2008).

Da beim Menschen mittlerweile als gesichert gilt, dass *Helicobacter pylori* eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Magen- und vor allem Duodenalgeschwüren zukommt, wurden auch in der Buiatrik Versuche unternommen, spiralförmige Bakterien in Zusammenhang mit der Entstehung von

Labmagengeschwüren zu bringen. BRAUN et al. (1997) finden in 112 untersuchten Labmägen von klinisch gesunden Kühen in 101 Fällen spiralförmige Bakterien im Pylorusbereich, in 30 Fällen in Fundus und Korpus. Die Autoren sind sich dabei nicht im klaren, ob die Bakterien bei der Ulkulentstehung eine Rolle spielen. DIRKSEN et al. (1997) gehen davon aus, dass *Helicobacter pylori* in der Ulkulentgenese bei Kälbern keine Rolle spielt.

1.2.2. Pathogenese

Laut BARKER et al. (1993) sind die Mechanismen, die zu Ulzerationen der Magen- bzw. Labmagenschleimhaut führen, bei allen Spezies die gleichen. Erst kommt es zu einer akuten oberflächlichen Läsion, welche oft mit Rötung oder Blutung einhergeht. Der Grund der Veränderung ist dabei oft rötlich-braun bis schwarz gefärbt, was auf die Einwirkung des sauren Magenmilieus auf das Hämoglobin zurückzuführen ist, welches zu Hämatin wird. In der makroskopischen Beurteilung sind diese oberflächlichen Veränderungen nur schwer von autolytischen Prozessen zu unterscheiden. Durch fortwährende Koagulationsnekrose der Magenwand werden aus den oberflächlichen Erosionen, nach Durchbrechen der *Lamina muscularis mucosae*, Ulzera. Dabei werden auch die Proliferationszonen in den Magendrüssen zerstört, wodurch eine Heilung durch Regeneration verhindert wird. Ist ein Ulkus entstanden, so kann sich dies unterschiedlich weiterentwickeln:

Das Ulkus kann in der Submukosa die Wand einer größeren Arteriole arrodiieren, wodurch es zu starkem intraluminalen Blutverlust kommen kann.

Unter Umständen kann das Ulkus die gesamte *Tunica muscularis* und *Tunica serosa* durchdringen und so zum perforierenden Ulkus werden.

Kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen den reparativen Prozessen und der fortschreitenden Schädigung, so entsteht ein chronisches Ulkus. Dabei ändert das Ulkus ständig seine Gestalt, je nachdem, ob gerade die Reparation oder die fortschreitende Ulzeration überwiegt. Der Grund des Geschwürs sowie seine Seiten bestehen aus Granulationsgewebe unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Dicke. Häufig befindet sich darüber eine dünne Schicht nekrotischen Gewebes. Durch Hyperplasie und Metaplasie der Drüsen in der Umgebung des Geschwürs entstehen überhängende Geschwürsränder, welche

unter günstigen Bedingungen das Geschwür vollständig verschliessen können.

Im Gegensatz zu einer Erosion, welche durch Regeneration heilen kann, kommt es bei der Ulkusheilung durch die reparativen Prozesse zur Narbenbildung. Abgeheilte Geschwüre haben gewöhnlich eine unregelmäßige Oberfläche und sind etwas in die Schleimhaut eingesunken. Durch übermäßige Narbenbildung bei der Abheilung von Ulzera in der Nähe des Pylorus kann es zu Pylorusstenosen kommen (BARKER et al., 1993; GRUBER, 2007; GELBERG, 2009).

1.3. Prävalenz der Labmagenveränderungen

Nach einzelnen Fallberichten über das Vorkommen von Labmagengeschwüren bei Kühen war es HEMMINGSEN (1966), der eine erste Studie über das Vorkommen von Erosionen und Ulzera in den Labmägen von Schlachttieren durchführte. Er stellte fest, dass die Frequenz von Erosionen im Alter zunahm, diejenige von Ulzera mit dem Alter aber abnehmende Tendenz zeigte. Bei 910 über 24 Monate alten Rindern stellte er in 252 Fällen (27,7 %) Erosionen fest, in 24 (2,6 %) Fällen Ulzera und in 22 (2,4 %) der Fälle sowohl Erosionen als auch Ulzera. In einer darauf folgenden Arbeit über perforierende Ulzera (spätere Typen III und IV) wurden bei 3516 über 24 Monate alten Tieren, welche über den Zeitraum von einem Jahr zur Sektion gebracht wurden, in 51 Fällen perforierende Ulzera festgestellt. Der Autor schliesst daraus, dass davon ausgegangen werden könnte, dass 1,45 % der natürlichen Todesfälle bei Tieren dieser Altersgruppe auf perforierende Geschwüre zurückgeführt werden können (HEMMINGSEN, 1967).

AUKEMA und BREUKINK (1974) stellten Erosionen und Ulzera bei 184 (13,4 %) bzw. 14 (1 %) der von ihnen untersuchten 1370 normalgeschlachteten Rinder fest. Die Ulzera waren dabei in keinem Fall blutend. Bei 72 Tieren (5,3 %) konnten Narben im Labmagen gefunden werden.

In einer Untersuchung an Klinikpatienten wurde bei 42 (2,17 %) von 1939 Kühen die Diagnose „Labmagengeschwür“ gestellt. Es handelte sich bei 20 Tieren Typ I Geschwüre, bei drei Tieren Geschwüre vom Typ II, sowie bei 11 bzw. sieben Tieren Geschwüre vom Typ III bzw. vom Typ IV. Bei einer Kuh lagen sowohl Typ II Geschwüre als auch ein Typ III Geschwür vor. Dabei kann man, nach Angaben der Autoren, davon ausgehen, dass die gefundene Prävalenz von 2,17 % weit unter der eigentlichen Vorkommenshäufigkeit lag, da nur Tiere

eingeschlossen wurden, bei denen, bei chirurgischer Exploration der Bauchhöhle oder im Rahmen der Sektion, die klinische Verdachtsdiagnose „Labmagengeschwür“ bestätigt wurde. Bei 33 weiteren Tieren wurde die Diagnose lediglich durch die klinische Untersuchung gestellt (SMITH et al., 1983).

In zwei getrennten Studien von PALMER und WHITLOCK wurde unter einer Gesamtpopulation von 6385 hospitalisierten Kühen die Häufigkeit von blutenden Ulzera (Typ II) sowie perforierenden Ulzera (Typ III und Typ IV) evaluiert. Insgesamt zeigten 69 Tiere solche Veränderungen. 24 Tiere hatten Typ II Ulzera, davon war die Hälfte mit einer Infektion mit dem bovinen Leukosevirus (BLV) assoziiert. Die Diagnose wurde bei allen 12 Tieren mit BLV-assoziierten Ulzerationen histologisch bestätigt. Bei den restlichen 12 Tieren wurde die Verdachtsdiagnose lediglich bei sieben Tieren während eines chirurgischen Eingriffs oder im Rahmen der Sektion bestätigt. Bei fünf Tieren wurde somit lediglich davon ausgegangen, dass die Quelle der Blutung der Labmagen war (PALMER und WHITLOCK, 1983). Von den 43 Fällen mit perforierenden Ulzera waren 17 vom Typ III, 22 Typ IV und bei vier Tieren war die Labmagenwand erst vor so kurzer Zeit perforiert, dass sich noch keine Peritonitis ausgebildet hatte. Die klinische Verdachtsdiagnose wurde bei diesen Tieren durch explorative Laparotomie bestätigt. Bei zwei Tieren lag gleichzeitig eine Perforation und eine Blutung vor (PALMER und WHITLOCK, 1984).

SMITH et al. (1986) stellten unter 296 adulten Klinikpatienten eine Ulkushäufigkeit von 8,8 % (26 Tiere) fest, wovon 11 vom Typ I, sechs vom Typ II, fünf vom Typ III und vier vom Typ IV waren. Sie wiesen allerdings darauf hin, dass die von ihnen gefundene Prävalenz deutlich höher sei als die von anderen Autoren, da in diese Studie nur Kühe mit dem Vorbericht einer gastrointestinalen Erkrankung aufgenommen wurden. Die Verdachtsdiagnose wurde bei allen Tieren durch explorative Laparotomie oder im Rahmen einer Sektion bestätigt (SMITH et al., 1986).

In einer weiteren Studie an Schlachttieren wurde die Häufigkeit von Labmagenläsionen (Erosionen, Ulzera und Narben) bei 213 Kühen mit 50,7 % angegeben. Zusätzlich wurde bei 597 zur Sektion gebrachten Kühen die Prävalenz von Labmagengeschwüren mit letalen Folgen ermittelt. Bei 16 (2,6 %) dieser

Tiere wurden blutende oder perforierende Labmagengeschwüre als Todesursache festgestellt (JOHANNSEN et al., 1989). Ebenfalls einen hohen Anteil von 187 veränderten Labmägen (20,5 %) fanden BRAUN et al. (1991b) bei den von ihnen untersuchten 912 Schlachttieren, wobei hier alle Veränderungen dem Typ I entsprachen.

1.4. Klinische Erscheinungen

Der große Anteil an Schlachtkühen, welche Veränderungen an der Labmagenschleimhaut aufweisen, zeigt, dass solche Läsionen häufig sind (HEMMINGSEN, 1966; AUKEMA und BREUKINK, 1974; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b). SMITH et al. (1986) stellten in einer prospektiven Studie zur klinischen Symptomatik bei Tieren mit Labmagengeschwüren fest, dass die Tiere, unabhängig vom Typ des Geschwürs, in einem Großteil der Fälle entweder okkultes Blut im Kot, Anämie (Hämatokrit $< 24\%$) oder Abdominalschmerzen, festgestellt durch das Auslösen von Stöhnen, Anspannung der Nackenmuskulatur oder der Bauchdecke bei Druckausübung auf das kranioventrale Abdomen, zeigten. Zeigte sich keines dieser drei Symptome, so war das Vorliegen eines Labmagengeschwürs sehr unwahrscheinlich (SMITH et al., 1986).

Typ I Geschwüre sind nur in seltenen Fällen mit typischen klinischen Symptomen verbunden (WHITLOCK, 1980). SMITH et al. (1983) berichten allerdings, dass 50 % der Tiere mit Typ I Ulkus mindestens eines der Symptome Abdominalschmerz, Meläna oder blasse Schleimhäute zeigten. Abdominalschmerzen bei diesen Tieren zeigten sich dabei durch Futterverweigerung, verringerte Pansenaktivität sowie milde Pansentympanie (GUARD, 1997). Der Kot kann dunkler, häufig auch weicher sein und vorübergehend (ein- bis mehrtägig) oder intermittierend (mehrwöchig) Schwarzfärbung zeigen (WHITLOCK, 1980; BRAUN, 2006).

Typ II Geschwüre zeigen sich im Allgemeinen durch teerartigen, nach verdautem Blut riechenden Kot (Meläna), Blässe der Schleimhäute, sowie aufgrund der aus dem Blutverlust resultierenden Anämie auch Tachykardie und Tachypnoe. Das Allgemeinbefinden ist dabei mittel- bis hochgradig gestört. Hämatologisch ist die Anämie durch Hämatokritwerte unter 26 %, häufig unter 15 % nachweisbar (AUKEMA und BREUKINK, 1974; PALMER und WHITLOCK, 1983; SMITH

et al., 1983; BRAUN et al., 1991b; LORCH und RADEMACHER, 2005).

Typ III Geschwüre gehen mit lokalisierter Peritonitis einher. Die Symptome sind ähnlich denen bei Reticuloperitonitis traumatica, mit Indigestion, aufgezogenen und angespannten Bauchdecken, Pansenatonie, unklarem oder positivem Ausfall der Fremdkörperschmerzproben, vorsichtigem Gang sowie Durchfall oder Verminderung des Kotabsatzes. Der schmerzhafte Bereich bei der Schmerzperkussion ist hier aber eher rechtsseitig lokalisiert (WHITLOCK, 1980; PALMER und WHITLOCK, 1984; BRAUN, 2006).

Typ IV Geschwüre sind mit generalisierter Peritonitis verbunden (WHITLOCK, 1980). Die klinische Symptomatik von Typ IV Ulzera wurde in einer Dissertation von HEIZER (2007) ausführlich untersucht. Demnach zeigten die 13 Kühe mit generalisierter Peritonitis infolge eines in die Bauchhöhle durchgebrochenen Labmagengeschwürs in der Regel ein recht einheitliches klinisches Bild. Die meisten Tiere hatten kurz vor Beginn der Krankheitssymptome gekalbt, 10 in den zwei vorangegangenen Wochen. Die Krankheitsdauer war bei allen Tieren kurz, in der Regel unter drei Tage. 10 Tiere zeigten eine Reduktion der Fresslust oder Auffälligkeiten in der Körperhaltung, meist mit hängenden Ohren und gesenktem Kopf. In der Regel waren keine Koliksymptome zu beobachten, lediglich bei zwei Tieren waren diese geringgradig ausgebildet. Auch spontanes Stöhnen oder Stöhnen nach dem Ruktus konnte bei 11 Tieren nicht beobachtet werden. Alle Tiere waren exsikkotisch, was auch laboranalytisch nachgewiesen werden konnte, und zeigten ein hyperdynamisches Kreislaufbild. Auffällig war bei allen Tieren eine Vermehrung der Füllung des Abdomens resultierend im Verstreichen der Hungergruben sowie eine meist deutliche Erhöhung der Bauchdeckenspannung. Bei vielen Tieren fehlten Pansen- und Darmmotorik. Die Perkussions- und Schwingauskultation waren vor allem rechtsseitig häufig positiv mit unterschiedlichen Schallqualitäten. Bei allen Tieren ließ sich linksseitig in der Hungergrube das Phänomen der „Doppelwandigkeit“ nachweisen, was auf die Anwesenheit von freiem Gas in der Bauchhöhle deutet. Die Schallperkussion ergab auf der rechten Seite bei allen Tieren dorsal einen tympanischen Schall, bei 10 Tieren außerdem einen „Schachtelton“ ventral davon. Ein „Schachtelton“ ließ sich auch linksseitig bei acht Tieren nachweisen. Außerdem war bei keinem der Tiere das Leberfeld zu perkutieren. Die Schmerzperkussion war bei fast allen

Tieren auf der rechten Abdomenseite, insbesondere im mittleren Bereich der Bauchwand im Anschluss an die letzte Rippe, positiv.

1.5. Pathologisch-anatomische Befunde

1.5.1. Morphologie der Veränderungen

Wie bereits erwähnt, können Veränderungen der Labmagenschleimhaut nach der Tiefe in Erosionen und Ulzera unterteilt werden (GRUBER, 2007; GELBERG, 2009)

Erosionen kommen üblicherweise gehäuft vor und sind in der Regel Schleimhautschäden mit einem Durchmesser von 1-30 mm, die ohne Narbenbildung abheilen können. Im Bereich der *Plicae spirales* können sie auch mehrere cm lang und streifenförmig sein. Erosionen zeigen dabei am Grund rötliche bis dunkelrote Verfärbungen (SMITH et al., 1983; JOHANNSEN et al., 1989). Zum Teil zeigt sich lediglich eine farbliche Abweichung zur umgebenden Schleimhaut, die allerdings in jedem Fall mit einem Verlust der normalen Schleimhauttextur einhergeht (BRAUN et al., 1991b).

Ulzera sind kraterartige Einsenkungen in der Schleimhaut mit darauf befindlichen Fibrinausschwitzungen oder Resten von Gewebdetritus (BRAUN et al., 1991b). AUKEMA und BREUKINK beschreiben Labmagengeschwüre als rund oder oval mit wenigen Millimetern bis 15 Zentimeter Durchmesser. Die ovalen Läsionen sind dabei längs entlang der Labmagenachse angeordnet. Die Veränderungen sind häufig bedeckt von gräulichem Material oder Fibrin und haben gewöhnlich nach aboral terrassenartiges Aussehen. Ulkusränder sind bei chronischem Verlauf wallartig aufgeworfen und verhärtet (AUKEMA und BREUKINK, 1974; BARKER et al., 1993). JOHANNSEN et al. (1989) beschreiben Ulzera als rundlich, auf den Faltenkämmen der Spiralfalten auch streifenförmig, oder bizarr gestaltete, meist 5-25 mm im Durchmesser, zum Teil aber auch bis zu 15 cm große Veränderungen, an deren Grund sich häufig ein schwarzroter, schmieriger Belag befindet. Bei blutenden Geschwüren kann nach der Reinigung von dessen Grund häufig das betroffene Gefäß vorgefunden werden (AUKEMA und BREUKINK, 1974).

ZAUSCHER (2007) beschreibt, dass perforierende Geschwüre, unabhängig davon ob die begleitende Peritonitis generalisiert oder lokalisiert ist, aus einem tiefen Ulkus mit zentral gelegener Perforationsstelle bestehen. Die Größe der Perforation variiert dabei von einigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. Bei einzelnen Geschwüren lassen sich mehrere Perforationsstellen innerhalb eines Geschwürs nachweisen. Die Geschwüre werden als terrassenförmig aussehend mit wallartig aufgeworfenen Rändern beschrieben (ZAUSCHER, 2007). Neben perforierenden Geschwüren können sowohl bei Kühen als auch bei Kälbern Labmagenzerreißen vorkommen, welche anhand des Aussehens der Ränder der Perforationsstelle von Geschwüren unterschieden werden können (CABLE et al., 1998; RADEMACHER und LORCH, 1999).

1.5.2. Lokalisation der Veränderungen

Bei 298 über 24 Monate alten Tieren ließen sich Erosionen vor allem in der Fundusregion (85,2 %) nachweisen, wohingegen Ulzera gleichmäßig in der Fundus- (52,4 %) und der Pylorusregion (47,6 %) verteilt waren (HEMMINGSEN, 1966).

Blutende Geschwüre (späterer Typ II) wurden von AUKEMA und BREUKINK (1974) in 141 Fällen vor allem entlang der großen Kurvatur gefunden, mit einer leichten Präferenz für den ventralsten Fundusanteil. Lediglich ein blutendes Geschwür fanden sie am Pylorus. Erosionen fanden sich bei 1370 untersuchten normalgeschlachteten Tieren zu annähernd gleichen Anteilen (7,2 % bzw. 6,2 %) im Pylorus- und im Fundusbereich, wobei die am Pylorus gefundenen Erosionen sich auf dem *Torus pyloricus* befanden (AUKEMA und BREUKINK, 1974).

JOHANNSEN et al. (1989) fanden Erosionen und Ulzera bei Kühen zu 68,2 % in der Pylorusregion und zu 31,8 % in der Fundusregion. BRAUN et al. (1991b) beschreiben eine deutliche Präferenz für das Auftreten der von ihnen als Typ Ia und Typ Ic bezeichneten Geschwüre im Bereich des Pylorus (75,0 % bzw. 70,5 %), wogegen die Geschwüre vom Typ Ib und Typ Id vor allem im Bereich des Corpus zu finden waren (85,2 % bzw. 68,7 %).

Perforierende Geschwüre wurden von HEMMINGSEN (1967) bei über 24 Monate alten Rindern am häufigsten im ventralen Fundusbereich gefunden und perforierten vornehmlich in die freie Bauchhöhle. In einer Untersuchung über die

pathologisch-anatomischen Befunde an den Labmägen von Kühen mit perforierendem Labmagengeschwür wurde das Geschwür in allen 23 Fällen am Korpus des Labmagens gefunden, wobei die Mehrheit dieser Geschwüre sich im Pylorus-nahen Drittel befand und mit einer Ausnahme in die freie Bauchhöhle perforierte (ZAUSCHER, 2007). Eine völlig gegensätzliche Lokalisation beschrieben LORCH und RADEMACHER (2001) bei Kälbern. Bei diesen waren über 90 % von 42 Perforationen in der Pylorusregion lokalisiert und der Perforationsweg führte in die *Bursa omentalis* (LORCH und RADEMACHER, 2001).

1.5.3. Anzahl der Veränderungen

Die Anzahl der Veränderungen (Erosionen, Ulzera und Narben) in den Labmägen von Schlachtkühen variierte laut JOHANNSEN et al. (1989) von 1 bis über 20. Dabei wiesen von insgesamt 59 Kühen 47 (79,6 %) 1 bis 5 Veränderungen auf, wogegen immerhin 6 Tiere (10,2 %) über 20 Veränderungen aufwiesen (JOHANNSEN et al., 1989). BRAUN et al. (1991b) fanden bei 88 von 187 Tieren (47,1 %) 1 bis 5 Läsionen, bei 26 Tieren (13,9 %) ließen sich über 20 Läsionen nachweisen. Häufig werden an Labmägen an denen sich Ulzera befinden zusätzlich Erosionen gefunden (HEMMINGSEN, 1966; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b).

Bei 141 untersuchten Kühen mit blutendem Labmagengeschwür wurde in allen Fällen nur ein solches Geschwür gefunden. Daneben wurden aber in 87 Fällen (61,7 %) weitere nicht blutende Geschwüre oder Narben gefunden (AUKEMA und BREUKINK, 1974).

Nur ein perforierendes Geschwür wurde von ZAUSCHER (2007) in 22 von 23 Fällen gefunden. Bei einer Kuh wurden zwei perforierende Geschwüre gefunden. Neben dem perforierenden Geschwür konnten in der Mehrzahl der Fälle weitere Erosionen oder nicht-perforierende Geschwüre an der Labmagenschleimhaut gefunden werden (ZAUSCHER, 2007). Auch diesbezüglich unterscheiden sich die Befunde zwischen Kühen und Kälbern. Bei letzteren konnten in 10 von 30 Fällen multiple Perforationen nachgewiesen werden (LORCH und RADEMACHER, 2001).

2. Pepsinogen

2.1. Definition und Einteilung

Laut der heute gebräuchlichen Nomenklatur des COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL UNION OF BIOCHEMISTRY werden Enzyme durch EC-Nummern in Klassen, Unterklassen und Unter-Unterklassen eingeteilt (MOSS, 2011). Proteolytische Enzyme (Proteasen, Peptidasen: EC 3.4) sind dabei eine Unterklasse in der Klasse der Hydrolasen (EC 3). Die Peptidasen werden weiter unterteilt in die Exopeptidasen (EC 3.4.11-19), welche Polypeptidketten an deren N- oder C-terminalen Ende spalten, sowie Endopeptidasen (EC 3.4.21-24), welche Peptidbindungen innerhalb einer Polypeptidkette spalten.

Die im Magensaft vieler Spezies vorkommende Gruppe von proteolytischen Enzymen, Pepsine genannt, welche für die Einleitung der Verdauung von Nahrungsproteinen unentbehrlich sind, gehört zu den Endopeptidasen, in die Unter-Unterkategorie der Aspartatpeptidasen (EC 3.4.23). Wie alle extrazellulären Peptidasen bei Vertebraten werden auch sie, in diesem Fall zum Schutz der Magenschleimhaut vor Selbstverdauung, als inaktive Vorstufen, Zymogene, synthetisiert und sezerniert. Diese Vorstufen werden Pepsinogene genannt. Pepsinogene und die aus ihnen hervorgehenden Pepsine sind bei Menschen, aber auch vielen anderen Säugetieren, unter anderem beim Rind, aber auch bei Amphibien, Fischen und Vögeln, nachgewiesen und untersucht (RICHTER et al., 1998). Die bekannten Pepsine lassen sich dabei verschiedenen Gruppen zuordnen: Pepsin A (EC 3.4.23.1), Pepsin B (EC 3.4.23.2), Gastricin (EC 3.4.23.3, auch Pepsin C) und Chymosin (EC 3.4.23.4, auch Rennin). Beim Rind gilt die Produktion von Pepsin A, Gastricin und Chymosin als gesichert (CYBULSKI und ANDREN, 1990). Während die Erstgenannten vor allem beim Adulten von Bedeutung sind, spielt das Chymosin besonders bei Jungtieren eine große Rolle (ANDREN et al., 1982, ANDREN, 1992). Die Vorstufen der Pepsine werden als Pepsinogen, Progastricin und Prochymosin bezeichnet und im Magenlumen durch die dort enthaltene Salzsäure aktiviert (CYBULSKI und ANDREN, 1990).

Nachdem bereits seit langer Zeit an der Aminosäuresequenz des bovinen Pepsinogen geforscht wurde (CHOW und KASSELL, 1968; MEITNER und KASSELL, 1971; HARBOE et al., 1974), wurde das aus 362 Aminosäuren

bestehende Molekül 2004 erstmals komplett sequenziert (MUNOZ et al., 2004). Das bovine Pepsinogen besteht aus zwei Teilen: einerseits dem N-terminalen Prosegment, bestehend aus 45 Aminosäuren, andererseits dem eigentlichen Enzym mit dem katalytischen Zentrum (HARBOE et al., 1974). Das Prosegment zeichnet sich dabei durch einen hohen Anteil an basischen Aminosäuren aus, wogegen das katalytische Zentrum einen hohen Anteil an Glutamin- und Asparaginsäure enthält und bei neutralem pH Wert stark negativ geladen ist. Die so entstehenden elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen basischen Aminosäuren des Prosegments und sauren Aminosäuren des katalytischen Zentrums sorgen für die Stabilität des Proenzym bei neutralen pH-Werten (RICHTER et al., 1998).

2.2. Synthese, Speicherung, Sekretion

Ein erstes Modell der Pepsinogensynthese, -speicherung und -sekretion wurde 1881 von LANGLEY entwickelt. Dieses Modell umfasste die Synthese von Pepsinogen durch die Hauptzellen der Magendrüsen, seine Speicherung in intrazellulären Granula sowie die Entleerung der Granula ins Magenlumen und die Aktivierung von Pepsinogen zum Pepsin durch die Salzsäure im Magensaft (LANGLEY, 1881). Durch die seitdem durchgeführten Untersuchungen wurde dieses Modell weitestgehend bestätigt, allerdings in verschiedenen Punkten erweitert (HERSEY et al., 1984).

Ort der Synthese der Pepsinogene sind vor allem die Hauptzellen der Fundus- und Eigendrüsenszone des Magens. Eine Pepsinogensynthese wurde darüber hinaus beim Menschen in den Drüsenzellen der Kardial- und Pylorusdrüsenszone und den Brunner'schen Drüsen im proximalen Duodenum nachgewiesen (GRITTI et al., 2000), ebenso in geringem Umfang in anderen Geweben wie Lunge, Pankreas oder Prostata (KAGEYAMA, 2002). Beim Rind wird das Pepsinogen ebenfalls vor allem von Zellen der Fundusdrüsenszone gebildet. Zwar findet die Synthese auch in der Pylorusdrüsenszone statt, hat dort allerdings nur untergeordnete Bedeutung (ANDREN, 1992). Es wurde in immunhistochemischen Studien nachgewiesen, dass dabei fast alle Zellarten der Fundus- und Pylorusdrüsen Pepsinogen synthetisieren (ANDREN et al., 1982; CYBULSKI und ANDREN, 1990; SCOTT et al., 1999).

Die Pepsinogensynthese unterliegt autoregulativen Mechanismen. Im Ruhezustand wird durch einen negativen Feedback-Mechanismus die *de novo*-Synthese von Pepsinogen weitestgehend unterdrückt. Die Synthese kommt allerdings nicht komplett zum Erliegen, so dass sich die Pepsinogensynthese und -sekretion in einem Fließgleichgewicht befinden. Es wird von den Drüsenzellen kontinuierlich eine geringe Menge an Pepsinogen gebildet; gleichzeitig gibt es eine konstante, minimale basale Sekretion von Pepsinogen in das Magenlumen (HIRSCHOWITZ, 1967; DEFIZÉ et al., 1984).

Auf einen adäquaten Reiz hin wird der Inhalt der Sekretgranula exozytotisch in die Drüsenlumina ausgeschüttet. Dabei lassen sich zwei Phasen unterscheiden. Nach der Stimulation kommt es erst zu einem starken Anstieg von Pepsinogen im Magenlumen, was dadurch zu erklären ist, dass eine große Anzahl an Sekretgranula gleichzeitig ausgestoßen wird. Anschließend kommt es zu einer weniger starken, kontinuierlichen Sekretion, da durch die Ausschüttung der Granula über einen positiven Feedback Mechanismus die *de novo*-Synthese von Pepsinogen hochreguliert wird (HIRSCHOWITZ, 1967; GRITTI et al., 2000).

2.3. Aktivierung

Die Aktivierung der Proenzyme erfolgt im sauren Milieu des Magens. Der Aktivierungsprozess verläuft dabei autokatalytisch bei pH-Werten unter 5 (HARBOE et al., 1974, RICHTER et al., 1998). Die positiv geladenen Wasserstoffionen lagern sich an das katalytische Zentrum des Enzyms an, so dass es zu Ladungsverschiebungen und in Folge dessen zu Konformationsänderungen kommt. Dadurch gibt das Prosegment das katalytische Zentrum des Enzyms frei (AL JANABI, 1972; DEFIZÉ und MEUWISSEN, 1987). Diese Konformationsänderung stellt den ersten Schritt der Pepsinogenaktivierung dar, ist allerdings teilweise reversibel, wenn der pH-Wert wieder angehoben wird (PLEBANI, 1993). Die endgültige Aktivierung des Enzyms ist erst abgeschlossen, wenn das Prosegment proteolytisch vom Rest des Moleküls abgespalten wird. Dabei werden zwei Aktivierungswege unterschieden: einerseits die „intramolekulare Aktivierung“ durch das Pepsinogenmolekül selbst, andererseits die „intermolekulare Aktivierung“ durch andere Pepsinogenmoleküle (AL JANABI, 1972). Je nach Spezies erfolgt der Aktivierungsprozess dabei zusätzlich auf direktem Weg oder sequentiell. Bei der direkten Aktivierung wird das gesamte

Prosegment in einem Schritt abgespalten, wogegen bei der sequentiellen Aktivierung, wie sie bei Menschen und Rindern nachgewiesen wurde, schrittweise einzelne Segmente des Prosegments abgespalten werden (HARBOE et al., 1974; RICHTER et al., 1998).

2.4. Regulation der Pepsinogensekretion

Die Pepsinogensekretion wird durch eine Vielzahl von Mechanismen reguliert, wobei die Resultate aus *in vitro* und *in vivo* Studien sowie von Studien an verschiedenen Tierarten nicht immer einheitlich sind (HIRSCHOWITZ, 1991; LANAS et al., 1994).

Am stärksten wird die Pepsinogensekretion durch Neurotransmitter stimuliert, wobei vor allem die cholinerge Stimulation über den Vagusnerv dominiert. Diese kann erzielt werden durch eine direkte elektrische Stimulation des Nerven sowie durch vago-vagale Reflexe, zum Beispiel beim Anblick oder Geruch von Futter oder durch die Ausdehnung der Magenwand nach der Nahrungsaufnahme (HIRSCHOWITZ, 1967). Es wird davon ausgegangen, dass die Stimulation über Acetylcholin an muscarinergen Rezeptoren erfolgt, da die Wirkung durch Atropin aufgehoben werden kann (HERSEY et al., 1984; MOSTOFA und MC KELLAR, 1989).

Auch eine β -adrenerge Stimulation der Pepsinogensekretion ist nachgewiesen worden, wobei sich der Effekt durch Propanolol aufheben lässt (KOELZ et al., 1982; DEFIZÉ und MEUWISSEN, 1987).

Der Einfluss von Histamin ebenso wie von Gastrin auf die Pepsinogensekretion ist nicht eindeutig geklärt, da es Diskrepanzen zwischen den Resultaten verschiedener Studien gibt (LANAS et al., 1994; HIRSCHOWITZ, 1985). Gastrin stimuliert die Pepsinogensekretion *in vivo*, wohingegen *in vitro* Versuche zu dem Ergebnis kamen, dass Gastrin keine prosekretorische Wirkung hat (HIRSCHOWITZ, 1967; WALDUM et al., 1979; DEFIZÉ et al., 1984; FOX et al., 1989; LANAS et al., 1994).

Das Oktapeptid Cholezystokinin (CCK-8) sowie das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) und Sekretin scheinen die Pepsinogensekretion zu stimulieren, wobei CCK-8 nach Acetylcholin der potenteste Stimulus zu sein scheint (HERSEY et

al., 1984; LANAS et al., 1994; GRITTI et al., 2000).

Eine Abnahme der Pepsinogensekretion ist zu beobachten, wenn die Synthese der Enzyme reduziert ist. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Tieren, die einen Winterschlaf halten oder bei pathologischen Zuständen wie Hypophysen- oder Nebenniereninsuffizienz sowie bei atrophischer Gastritis oder nach Vagotomie (HIRSCHOWITZ, 1967). Auch Somatostatin hat einen regulierenden Einfluss auf die Pepsinogensekretion, indem es die Gastrinausschüttung moduliert (HIRSCHOWITZ, 1991).

2.5. Metabolismus

Seit langem ist bekannt, dass geringe Konzentrationen von Pepsinogen physiologischerweise im Serum nachweisbar sind. Bei Beschädigungen der Magen- oder Labmagenschleimhaut steigt diese Konzentration an. Die Mechanismen, die dazu führen, sind bis heute nicht abschließend geklärt. Beim Menschen wird angenommen, dass es entweder zu einer direkten Sekretion per Exozytose in Blutgefäße kommt, es zum Austritt aus zerfallenden Hauptzellen kommt oder aber das Pepsinogen von der Darmschleimhaut reabsorbiert wird (PLEBANI, 1993). Auch in der Buiatrik gibt es nur Hypothesen, welche den Weg des Pepsinogens ins Blut zu erklären versuchen. Eine besagt, dass es zu einer Steigerung der Gefäßpermeabilität kommt und somit einerseits Makromoleküle wie Albumin aus den Gefäßen in den Gastrointestinaltrakt gelangen können, andererseits das Pepsinogen in Gefäße gelangt (HOLMES und MAC LEAN, 1971; ARMOUR et al., 1979). Eine zweite Hypothese geht davon aus, dass es zu einer direkten Hypersekretion durch die Magen-zellen ins Blut kommt (MC KELLAR et al., 1986; MC KELLAR et al., 1990). Es könnte weiter sein, dass der Weg des Pepsinogen ins Blut über Makrophagen stattfindet, welche abgestorbene Hauptzellen beseitigen und sich in der Lamina propria des Labmagens nachweisen lassen. Dies ist allerdings ein unregelmäßiger Befund (SCOTT et al., 1999).

Über die Halbwertszeit im Blut gibt es keine gesicherten Angaben. Einige Autoren gehen davon aus, dass die Halbwertszeit eher kurz ist, was sie aus ihren Befunden schließen, dass der Serumpepsinogenspiegel bei Schafen bzw. Rindern nach anthelminthischer Behandlung oder nach der Gabe von Atropin rasch abfällt (ANDERSON et al., 1981; MOSTOFA und MC KELLAR, 1989; SCOTT et al.,

1999). Des Weiteren fällt die Serumkonzentration von Pepsinogen bei Kälbern nach Einstellen der Gabe von Omeprazol, welches über eine Erhöhung der Gastrinausschüttung zu einem Anstieg der Serumpepsinogenkonzentration (Serum-PG-Konzentration) führt, rasch auf Basiswerte zurück (FOX et al., 1989). Andere Autoren allerdings gehen davon aus, dass die Halbwertszeit im Blut eher lang ist. Bei mit *Ostertagia circumscripta* infizierten Schafen fanden sie über lange Zeit erhöhte Werte, was als Zeichen einer langen Halbwertszeit gedeutet wurde (HOLMES und MAC LEAN, 1971).

Auch über das Schicksal der Pepsinogene im Blutkreislauf ist nach wie vor wenig bekannt. In der Humanmedizin ist es gelungen nachzuweisen, dass sowohl Pepsinogen A wie auch Pepsinogen C über die Nieren ausgeschieden werden, wobei letzteres wieder reabsorbiert und verstoffwechselt wird, so dass es im Urin praktisch nicht nachweisbar ist (TEN KATE et al., 1988). Auch in der Buiatrik wurden Versuche unternommen, das mit dem Harn ausgeschiedene Pepsinogen diagnostisch zu nutzen, wobei keine Korrelation zwischen der Serum- und der Uropepsinogenaktivität nachgewiesen werden konnte. Zudem soll die Aktivität im Rinderharn, vor allem bei Urin-pH-Werten über acht, stark pH-Wert abhängig sein (VÖRÖS et al., 1984).

Bei Menschen ist ein starker Zusammenhang zwischen der Serum-PG-Konzentration und der Nahrungsaufnahme festgestellt worden (DIMARIO et al., 1983; PLEBANI, 1993). Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch beim Hund nachgewiesen, wo die Werte erst nach acht Stunden wieder auf den Basalwert vor der Futteraufnahme abfielen (SUCHODOLSKI et al., 2003). Bei Rindern und Schafen konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen der Serum-PG-Konzentration und der Futteraufnahme festgestellt werden. Dies wird dadurch erklärt, dass bei Wiederkäuern durch die vorgeschalteten Vormägen permanent geringe Mengen an Futter den Labmagen erreichen (OHWADA et al., 2002; KATARIA et al., 2008; FORBES et al. 2009). Bei Kälbern wurde bis zu acht Stunden nach der Futteraufnahme kein deutlicher Anstieg der Pepsinogenkonzentration im Blut verzeichnet (FORBES et al., 2009). Ebenso zeigten die Werte bei Kühen sowohl in einem Zeitraum bis acht Stunden nach der Fütterung als auch nach viertägigem Fasten keine signifikanten Abweichungen (OHWADA et al., 2002).

2.6. Bestimmung von Pepsinogen im Serum

Da es außer dem Magen keinen Ort nennenswerter Pepsinogensynthese gibt und sich dieses im pH-neutralen Bereich des Blutes neutral verhält und keine nachgewiesene Funktion hat, gilt die Serum-PG-Konzentration als Indikator für den Grad der Sekretion von Säure und Pepsinogen im Magen, sowie für den Zustand der Magenschleimhaut (HARVEY-WHITE et al., 1983; PLEBANI, 1993). Es wurde in den vergangenen Jahrzehnten eine Vielzahl an Methoden entwickelt um die Pepsinogenkonzentration im Serum zu bestimmen. Dabei muss man unterscheiden zwischen solchen Methoden, welche die proteolytische Aktivität von Pepsin messen (indirekte Bestimmung) und solchen, die die antigenetischen Merkmale von Pepsinogen nutzen (direkte Bestimmung) (PLEBANI, 1993; SIDIKOU et al., 2005b).

Allen Methoden, welche die proteolytische Aktivität von Pepsin messen, ist dabei gemein, dass das Pepsinogen erst irreversibel in Pepsin umgewandelt werden muss, weswegen die Reaktion in einem stark sauren Milieu (pH 1,5-2,5) stattfinden muss (HIRSCHOWITZ, 1967). Das gebildete Pepsin wird dann in einem proteinreichen Substrat inkubiert, in dem es Proteinverbindungen spaltet und somit Aminosäuren freisetzt. Nach Abbruch der Reaktion werden die Spaltprodukte angefärbt und ihre Konzentrationen photometrisch gemessen (SIDIKOU et al., 2005b). ANSON und MIRSKY (1932) gelang es erstmals, eine zuverlässige Methode zu entwickeln, um die proteolytische Aktivität von Pepsin, in einem stark sauren Milieu (pH 2) unter Verwendung von Hämoglobin als Substrat, zu messen. Im Laufe der Jahre kam es zu zahlreichen Modifikationen und Anpassungen dieser Methode (PLEBANI, 1993). Es stellte sich dabei sehr bald heraus, dass einige Probleme mit dieser Art der Messung verbunden waren. Einerseits unterschieden sich die Methoden durch die Substratlösungen oder Inkubationszeiten, andererseits waren alle diese Tests nicht spezifisch für Pepsinogen sondern für alle in einer Probe vorhandenen Proteasen, die bei diesen pH-Werten aktiv sind (HIRSCHOWITZ, 1967; BERGHEN et al., 1987; PLEBANI, 1993). Ersteres führt dazu, dass Resultate, die durch verschiedene Methoden ermittelt wurden, nicht direkt miteinander verglichen werden können (MICHEL et al., 1978; BERGHEN et al., 1987; SCOTT et al., 1995; SHAW et al., 1998; CHARLIER et al., 2010).

Besonders in der Humanmedizin gab es daher Bestrebungen, spezifischere Tests zu entwickeln. Es kam in der Folge zur Entwicklung von Methoden, welche die antigenetischen Merkmale von Pepsinogen nutzten. Es gelang, Radioimmunassays (RIA) und Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA), welche spezifisch für Pepsinogen A beziehungsweise Pepsinogen C sind, zu entwickeln (SAMLOFF und LIEBMAN, 1974; ICHINOSE et al., 1982a; ICHINOSE et al., 1982b; HUANG et al., 1987; MATSUSAKO et al., 1987; HUANG et al., 1988). Auch in der Tiermedizin wurden neue Testmethoden entwickelt. 1977 veröffentlicht THODE JENSEN eine Methode, welche auf Immunodiffusion basiert (THODE JENSEN, 1977). Es wurde allerdings festgestellt, dass die Variationskoeffizienten der Bestimmung in der Serie beziehungsweise von Tag zu Tag für diese Methode mit 13,7 % bzw. 36,8 % sehr hoch sind (SCOTT et al., 1995). Daneben sind auch ein ELISA und ein RIA beschrieben, welche allerdings in der Literatur keine weitere Erwähnung finden (GOMES et al., 1994; SIDIKOU et al., 2005a).

Trotz der damit verbundenen Probleme kommen in der Buiatrik also nach wie vor die indirekten Nachweismethoden zum Einsatz. Auch hier gab es, ähnlich der Humanmedizin, im Laufe der Jahre zahlreiche Modifikationen und Adaptationen, was die Methodik anbelangt (HARVEY-WHITE und ALLEN, 1982; BERGHEN et al., 1987; PAYNTER, 1994; DORNY und VERCRUYSSSE, 1998; KERBOEUF et al., 2002). Als Substrate werden dabei Hämoglobin oder gepuffertes Serumalbumin eingesetzt. Das Substrat wird in einem sauren Milieu bei einer vorgegebenen Temperatur mit dem Probematerial inkubiert und nach festgelegter Inkubationszeit das verbleibende Protein mittels Trichloressigsäure oder Perchlorsäure ausgefällt. Die während der Inkubationszeit enzymatisch abgespaltenen aromatischen Aminosäuren werden dann erst mittels Folin-Ciocalteu Reagenz oder Bicinchoninsäure (BCA) Reagenz angefärbt oder direkt photometrisch bei einer vorgegebenen Wellenlänge bestimmt. Als Maßeinheiten dienen entweder die Tyrosineinheit (mUTyr oder UTyr) (BERGHEN et al., 1987; PAYNTER, 1994; DORNY und VERCRUYSSSE, 1998; KERBOEUF et al., 2002) oder, bei Methoden, bei denen Resultate mit einem Pepsinstandard verglichen werden, die Angabe des Pepsinogenwertes in Pepsin-Äquivalenten (ng/ml Pepsin) (HARVEY-WHITE und ALLEN, 1982).

2.7. Bedeutung der Serumpepsinogenbestimmung in der Tiermedizin

Über die Bestimmung des Serumpepsinogen wird in der Tiermedizin regelmäßig berichtet. Es wurden bei verschiedenen Tierarten Versuche zum Nutzen der Bestimmung der Serum-PG-Konzentration unternommen, wie zum Beispiel zum Nachweis von Magenschleimhautschädigungen beim Schwein (NAPPERT et al., 1990; BANGA-MBOKO et al., 2002; BANGA-MBOKO et al., 2003). Daneben liegen einzelne Berichte über die Bestimmung des Serumpepsinogen bei Hunden und Katzen vor (SUCHODOLSKI et al., 2003; TRESS, 2004). Der Nutzen der Serumpepsinogenbestimmung in der Tiermedizin wurde aber erstmals in der Diagnostik der bovinen Ostertagiose erkannt (ANDERSON et al., 1965). In den folgenden Jahren beschäftigten sich zahlreiche Arbeiten mit dem Zusammenhang zwischen der Serum-PG-Konzentration und parasitär bedingten Schädigungen der Labmagenschleimhaut (HOLMES und MAC LEAN, 1971; JØRGENSEN et al., 1976; SELMAN et al., 1977; MICHEL et al., 1978; ARMOUR et al., 1979; MC KELLAR et al., 1986; PITT et al., 1988). Ein Anstieg der Pepsinogenkonzentration im Blut kann aber auch durch andere Erkrankungen des Labmagens hervorgerufen werden, die mit einer Schädigung der Schleimhaut einhergehen (HARVEY-WHITE et al., 1983; MESARIC et al., 2002).

AUKEMA und BREUKINK (1974) erwähnten bereits in ihrer Abfassung zu blutenden Labmagengeschwüren, dass sich die Serum-PG-Konzentration bei fast der Hälfte der Tiere (43 %), bei denen letale blutende Geschwüre im Labmagen festgestellt wurden, im Normalbereich befand. VÖRÖS et al. (1984) beobachteten, dass bei linksseitiger Labmagenverlagerung die Serum-PG-Konzentration geringfügig höher, bei rechtsseitiger Labmagenverlagerung aber geringfügig niedriger war als bei gesunden Kontrolltieren. Die Abweichungen waren allerdings nicht statistisch signifikant. Bei allen Probanden, die deutlich über dem 95 %-Konfidenzintervall der bei den Kontrolltieren ermittelten Werte gelegene Serum-PG-Konzentrationen aufwiesen (110 ng/ml, nach HARVEY-WHITE und ALLEN, 1982), konnten die klinischen Verdachtsdiagnosen „Entzündung der Labmagenschleimhaut“ oder „Labmagengeschwür“ histologisch bestätigt werden. Bei einem Tier mit geringfügigen Ulzerationen und Peritonitis konnte diese Erhöhung aber nicht festgestellt werden, woraus sie schlossen, dass geringfügige Veränderungen nicht zu einer Erhöhung der Serum-PG-Konzentration führen würden. Ebenso zeigten

drei Patienten mit linksseitiger Labmagenverlagerung Werte über 110 ng/ml, ohne dass klinische Symptome einer Abomasitis oder eines Geschwürs festgestellt wurden. Sie folgerten daraus, dass eine hohe Serum-PG-Konzentration nur bei negativem parasitologischem Befund und dem Vorliegen entsprechender klinischer Erscheinungen die Diagnose „Abomasitis“ oder „Ulcus abomasi“ bekräftigen könne (VÖRÖS et al., 1984).

Der Zusammenhang der Serum-PG-Konzentration mit dem Vorliegen einer Labmagenverlagerung ist bis heute nicht einheitlich geklärt. Verschiedene Autoren gelangten hier zum Teil zu deutlich voneinander abweichenden Ergebnissen. So finden sich einerseits Angaben, dass die Serum-PG-Konzentration beim Vorliegen von Labmagenverlagerungen, unabhängig davon ob es sich um eine rechts- oder linksseitige Verlagerung handelt, ansteigen (ZADNIK und MESARIC, 1999; HAJIMOHAMMADI et al., 2010). Andererseits wurde darüber berichtet, dass im Falle einer Labmagenverlagerung die Serum-PG-Konzentration deutlich verringert sei, und dies sogar noch bis zu 11 Tage nach einer erfolgreichen Operation (OHWADA et al., 2002; ABOUZEID et al., 2008).

Ebenso gegensätzliche Befunde liegen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Serum-PG-Konzentration und dem Vorliegen von Labmagengeschwüren vor. So gelang es in verschiedenen Arbeiten nachzuweisen, dass Tiere mit Labmagengeschwüren höhere Serum-PG-Konzentrationen aufwiesen als solche, deren Labmagenschleimhaut nicht ulzerativ verändert war (MESARIC et al., 2002; MESARIC, 2005). Es wurden von 126 klinisch gesunden Tieren Blutproben entnommen und nach der Schlachtung die Labmägen auf das Vorhandensein von Läsionen untersucht. Die Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt: Tiere ohne Veränderungen an der Labmagenschleimhaut, Tier mit Geschwüren und solche mit anderen Veränderungen (zum Beispiel entzündlicher Art). Das aus den Blutproben gewonnene Serum wurde mittels der von PAYNTER (1994) entwickelten Methode untersucht. Es konnte eine statistisch signifikante Erhöhung des Pepsinogenwertes bei Kühen mit Labmagengeschwüren festgestellt werden, wobei die Fläche der ulzerativen Veränderung den größten Einfluss auf die Höhe des Wertes hatte (MESARIC, 2005). Anderen Autoren gelang es nicht, diese Befunde zu bestätigen (FISCHER,

2010; HADJIMOHAMMADI et al., 2010). In einer Untersuchung zur Entwicklung postoperativer Läsionen im Gastrointestinaltrakt bei Kälbern wurde bei zwei Kälbern, die ein in die *Bursa omentalis* durchgebrochenes Labmagengeschwür hatten, keine Erhöhung der Serum-PG-Konzentration festgestellt werden (FISCHER, 2010). Bei 12 Schafen, deren Labmägen operativ verlagert wurden, konnte zwar eine Erhöhung der Serum-PG-Konzentration durch die Verlagerung festgestellt werden, allerdings wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Serum-PG-Konzentration solcher Tiere festgestellt, bei denen postmortal Labmagengeschwüre gefunden wurden, und solchen bei denen die Labmagenschleimhaut unverändert war (HADJIMOHAMMADI et al., 2010).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Probanden und Materialien

1.1. Probanden

In die Untersuchung wurden alle Kühe eingeschlossen, welche im Zeitraum von Juli 2010 bis März 2011 in die Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität eingeliefert wurden und euthanasiert werden mussten. Tiere, bei denen sich im Rahmen der pathologisch-anatomischen Untersuchung Anzeichen für einen Befall mit *Ostertagia ostertagii* fanden, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

1.2. Chemikalien und Geräte

Liste der verwendeten Chemikalien und Laborgeräte in alphabetischer Reihenfolge:

BCA Solid, Perbio Science Pierce, Katalognummer: 3167494

Bovines Serum Albumin Fraktion V (BSA), Serva Electrophoresis, Katalognummer: 11930

Di-Natriumtartrat-Dihydrat ($\text{Na}_2\text{-Tartrat} \times 2 \text{ H}_2\text{O}$), Merck, Katalognummer: 106663

EVA Break-of Capband, Micronic, Katalognummer: MP 82605

Glycin, Sigma-Aldrich, Katalognummer: G 7403

Inkubator (Modell Forma Series II), Thermo Scientific

Kupfersulfat (CuSO_4), Sigma-Aldrich, Katalognummer: 61230

L-Tyrosin, Sigma-Aldrich, Katalognummer: 93829

Magnetrührer (Modell M6), CAT

Mikrotiterplatten flat-bottom (Modell Costar 96-Well EIA/RIA Plate), Sigma-Aldrich

Mikrotiterschüttler (Modell MTS 4), IKA

Natriumcarbonat-Decahydrat ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$), Merck, Katalognummer: 106391

Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3), Merck, Katalognummer: 106329

Natriumhydroxid (NaOH), Carl Roth GmbH, Katalognummer: 6771

Perchlorsäure (HClO_4 70%), Sigma-Aldrich, Katalognummer: 77230

pH Meter (Modell inoLab pH Level 1), Wissenschaftlich-Technische Werkstätten (WTW)

Photospektrometer (Modell Spectra Mini), Tecan

Pipette (Tranferpette-8 20-100 μl), Brand

Pipetten (Proline 5-100 μl , Proline 100-1000 μl , Proline 50-1200 μl , Proline 1-5 ml), Biohit

Pipettenspitzen (Zefa Pipettenspitzen 50-1200 μl), Zefa Laborservice

Pipettenspitzen (Plastibrand 200 μl , Plastibrand 1000 μl , Plastibrand 5 ml), Brand

Polypropylen Röhrchen 15 ml, Greiner Bio One, Katalognummer: 188 261

Polypropylen Röhrchen 50 ml, Greiner Bio One, Katalognummer: 227 261

Polypropylen Teströhrchen 1,4 ml, Micronic, Katalognummer: MP 32022

Polypropylen Teströhrchenhalter, Micronic, Katalognummer: MP 51001

Porcines Pepsinogen, Sigma Aldrich, Katalognummer: P4656

Präzisionswaage (Modell SBC 22), Scaltec

Reinstwasser

Salzsäure (HCl 5N), Merck, Katalognummer: 109911

Schüttler (Modell MS 1 Minishaker), IKA

Wasserbad (Modell WB 45), Memmert

Zentrifuge (Modell Z 233 MK-2), Hermle

Zentrifuge (Modell Rotixa 50 RS), Hettich

2. Methoden

2.1. Untersuchung der Labmagenschleimhaut

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Labmägen erfolgte im Rahmen der Sektion am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) in Oberschleißheim.

Die Sektionen der Tiere erfolgten am hängenden Tier, wobei der gesamte Magen-Darm-Trakt *in toto* aus der Bauchhöhle entfernt wurde. Bei der Eröffnung des Tierkörpers wurde auf abnormen Inhalt in der Bauchhöhle geachtet sowie das Peritoneum beurteilt.

Der Labmagen wurde samt einem Teil des Blättermagens sowie dem proximalen Duodenum vom Magen-Darm-Paket abgetrennt und die Serosa an der *Facies parietalis* sowie an der *Facies visceralis* adspektorisch beurteilt. Am nicht eröffneten Labmagen wurden nun die Anteile des Blättermagens und des Duodenums sowie die Netzansätze möglichst restlos entfernt. Der Labmagen wurde anschließend, bis auf wenige begründete Ausnahmefälle, entlang der kleinen Kurvatur eröffnet und der Inhalt nach Menge, Konsistenz und Farbe beurteilt. Die Schleimhaut wurde vorsichtig mit Wasser von Futterresten befreit und der Labmagen anschließend zur Beurteilung ausgelegt. Die *Plicae spirales* wurden jeweils einzeln von beiden Seiten betrachtet. Die pathologischen Befunde wurden nach dem makroskopischen Aussehen in Erosionen, nicht-perforierende Geschwüre, perforierende Geschwüre und Narben unterteilt. Von allen Läsionen wurden die Anzahl, die Lage sowie die Fläche welche sie betrafen bestimmt. Die Ermittlung der Fläche erfolgte im Anschluss an die Sektion am PC. Die erhobenen Befunde wurden in einem Formblatt (siehe Anhang I) dokumentiert und die Läsionen anschließend fotografiert.

2.1.1. Einteilung der Läsionen nach Typ

Als Erosionen wurden alle Veränderungen zusammengefasst, welche den Typen Ia und Ib nach BRAUN et al. (1991b) entsprechen. Es handelt sich dabei um lediglich oberflächliche Läsionen, welche scharf von der Umgebung abgegrenzt sind. Dabei ist zum Teil nur eine auffällige tiefrote bis schwärzliche Verfärbung der Mukosa erkennbar. Entscheidendes Kriterium ist allerdings der Verlust der normalen Schleimhauttextur (Abbildung 1).

Alle tiefer greifenden Läsionen wurden als Geschwür bezeichnet (Abbildung 2). Es wurde zwischen nicht-perforierenden Geschwüren und perforierenden Geschwüren unterschieden. Bei allen Geschwüren wurde insbesondere die Gestalt der Geschwürsränder, sowie das Anhaften von Fibrin oder Gewebdetritus am Geschwürsgrund beachtet. In Fällen, in denen ein perforierendes Geschwür gefunden wurde, wurde daneben die Art der begleitenden Peritonitis beurteilt.

Narben stellen sich als Einsenkungen in der Labmagenschleimhaut dar, deren Oberfläche sich allerdings nicht offensichtlich von der restlichen Labmagenschleimhaut unterscheidet. Lediglich eine leicht gräulich-weißlich Verfärbung ist zu erkennen. Häufig finden sich in der Umgebung von Narben sternförmig in die Umgebung ausstrahlende Schleimhautfalten als Zeichen der Narbenkontraktion (Abbildung 3).

Im Anschluss an die Erhebung der Befunde wurden die Tiere unter Berücksichtigung der am Labmagen vorhandenen Hauptläsion insgesamt vier Gruppen zugeteilt. Als Hauptläsion wurde, unabhängig von der Anzahl, der betroffenen Fläche oder dem Vorhandensein von zusätzlichen Läsionstypen, diejenige gewertet, welche sich durch die größte Penetrationstiefe auszeichnete. Demnach ergeben sich nach aufsteigender Penetrationstiefe der Läsion folgende Gruppen:

- Narben (intakte Schleimhautoberfläche (BARKER et al., 1993), aber pathologischer Befund)
- Erosionen
- Nicht-perforierendes Geschwür
- Perforierendes Geschwür



Abbildung 1: Erosion in der Schleimhaut eines Labmagens. Es ist erkennbar, dass die Läsion nicht deutlich eingesunken ist und lediglich eine auffällige Verfärbung der Schleimhaut vorliegt. Es fällt aber auf, dass die normale Textur der Schleimhautoberfläche verlorengegangen ist.



Abbildung 2: Nicht-perforierendes Geschwür am Pylorus eines Labmagens. Die Läsion ist deutlich eingesunken, mit wallartig aufgeworfenen Rändern. Am Grund der Veränderungen sind Reste von Fibrinausschwitzungen und Gewebdetritus zu erkennen.



Abbildung 3: Narbe. Der Grund der Veränderung ist gräulich-weißlich verfärbt. Auffällig sind die sternförmig in die Umgebung ausstrahlenden Schleimhautfalten.

2.1.2. Lokalisation der Läsionen

Zur Bestimmung der Lokalisation der Läsionen wurde der Labmagen in zwei Teile unterteilt. Einerseits das, die *Plicae spirales* tragende, *Corpus abomasi* einschließlich des Fundus, andererseits den distal davon gelegenen Pylorus. Am Pylorus wurden direkt auf dem *Torus pyloricus* befindliche Läsionen gesondert dokumentiert.

2.1.3. Anzahl der Läsionen

Die Läsionen in der Labmagenschleimhaut wurden bis zu einer Anzahl von 25 im Rahmen der Sektion ausgezählt. Bei einer größeren Anzahl wurde das Ergebnis der computergestützten Flächenbestimmung herangezogen.

2.1.4. Bestimmung der von Läsionen betroffenen Fläche

Die Gesamtfläche welche die Läsionen an der Labmagenschleimhaut einnahmen wurde, zur Erzielung einer größtmöglichen Genauigkeit, im Anschluss an jede Sektion computergestützt mithilfe zweier Softwareprogramme (Adobe® Photoshop® und DatInf® Measure) ermittelt.

Da ein perforierendes Geschwür nicht als Veränderung verstanden werden kann, welche eine gewisse Fläche der *Submucosa* oder der *Mucularis* des Labmagens freilegt, wurde hierbei auf die Bestimmung der Fläche verzichtet. Stattdessen wurden sowohl das Geschwür selbst als auch die Perforationsstelle ausgemessen.

2.2. Serumpepsinogenbestimmung

Unmittelbar vor der Euthanasie wurde den Tieren aus der *Vena jugularis* Blut entnommen und nach 10-minütiger Zentrifugation bei 4000 g das Serum in 2 ml Eppendorf Röhrchen bei -25°C bis zur Bestimmung der Serum-PG-Konzentration aufbewahrt.

Die Bestimmung der Serum-PG-Konzentration wurde im Labor der Klinik für Wiederkäuer vorgenommen und erfolgte nach der von PAYNTER (1994) beschriebenen Methode, welche modifiziert wurde, um das Arbeiten mit einer Mikrotiterplatte zu ermöglichen. Die Pepsinogensubstratlösung, die Tyrosinstandards, sowie die Perchlorsäurelösungen wurden laut Anweisung in der Testbeschreibung hergestellt und aufbewahrt. Es wurden drei zusätzliche Standardlösungen hinzugefügt, so dass sich eine Standardreihe 0 UTyr, 2,5 UTyr, 5 UTyr, 10 UTyr, 15 UTyr, 20 UTyr, 30 UTyr, 55,25 UTyr ergab.

Das BCA Proteinreagenz wurde nach Anleitung des Herstellers täglich frisch aus 50 Teilen BCA Lösung und 1 Teil 4 %-iger Kupfersulfatlösung hergestellt.

2.2.1. Testverfahren

Die Tyrosinstandards wurden im Doppelansatz bestimmt, die Serumproben im Dreifachansatz. Da von den Serumproben jeweils die Messung einer nicht-inkubierten und einer inkubierten Probe erfolgte waren je Tier sechs Ansätze von Serumproben nötig. Es wurden jeweils 75 μl Pepsinogensubstrat (3,2 % BSA), sowie 50 μl Tyrosinstandard oder Serum in 1,4 ml Teströhrchen zusammengefügt und gründlich vermischt. Nach 30-minütiger Inkubation bei 37°C im Inkubator wurden den Tyrosinstandards sowie drei der sechs Teströhrchen mit Serum 250 μl 10 %-ige Perchlorsäurelösung zugegeben. Nach weiteren 180 min bei 37°C wurde das verbleibende Substrat in den verbleibenden drei Teströhrchen mit Serum mit 250 μl 10 %-iger Perchlorsäure ausgefällt. Im Anschluss daran wurden alle Teströhrchen bei 4°C und 10000 g für 10 min zentrifugiert.

Aus jedem Teströhrchen wurden nun 25 μl des Überstandes in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte überführt und anschließend 200 μl BCA Proteinreagenz hinzugegeben. Die Mikrotiterplatte wurde verschlossen und im Wasserbad bei 37°C für 30 min inkubiert. Anschließend wurde sie auf dem Mikrotiterschüttler während 20 min auf Raumtemperatur abkühlen lassen, so dass die

Gesamtinkubationszeit 50 min betrug. Die Messung der Extinktionen erfolgte im Plattenphotometer. Wie in der von PAYNTER (1994) beschriebenen Methode wurden die Serum-PG-Konzentrationen durch den direkten Vergleich mit der Standardkurve ermittelt. Gültig waren nur solche Messungen bei denen der Variationskoeffizient der drei ermittelten Werte der nicht-inkubierten Serumproben und die drei ermittelten Werte der inkubierten Serumproben unter 15 % lag; andernfalls wurde die gesamte Messung für dieses Tier wiederholt (siehe Anhang II).

2.2.2. Validierung des Verfahrens

Zur Validierung des Testverfahrens wurde in einem Vorversuch die Pepsinogenbestimmung nach der oben beschriebenen Methode mit Lösungen von porcinem Pepsinogen durchgeführt. Die Lösungen enthielten, zum Nachweis der Linearität, porcines Pepsinogen in einer 1+1 Verdünnungsreihe.

2.2.3. Vergleich der Serumpepsinogengehalte der Tiere

In einem ersten Schritt wurden die Serum-PG-Konzentrationen der Tiere ohne Läsionen an der Labmagenschleimhaut mit denen der Tiere mit Läsionen an der Labmagenschleimhaut verglichen. Anschließend wurde der Einfluss des Läsionstyps auf die Serum-PG-Konzentration geprüft. Hierzu wurden die ermittelten Serum-PG-Konzentrationen der Tiere nach den in 2.1.1 beschriebenen Gruppen verglichen. In beiden Fällen wurden Tiere an deren Labmagen Narben gefunden wurden der Gruppe von Tieren ohne Veränderungen an der Labmagenschleimhaut zugeteilt, da es sich hierbei nicht um aktive Läsionen handelt und die Schleimhaut intakt ist (BARKER et al., 1993). Es wurde ferner der Einfluss der Anzahl, der Fläche sowie der Lokalisation der Läsionen auf die Serum-PG-Konzentration überprüft, sowie die Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren evaluiert.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Testergebnisse erfolgte mittels der Statistikprogramme R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2011) und PAST. Bei der Validierung der angewandten Methode wurde auf die lineare Regression (Pearson's r) zurückgegriffen. Die Ergebnisse der Serumpepsinogenbestimmung wurden auf Normalverteilung überprüft. Bedingt durch die geringen

Gruppengrößen, die Unterschiede bezüglich der Varianz und die nicht gegebene Normalverteilung wurde auf nicht-parametrische Tests zur Bewertung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen zurückgegriffen. Zur Anwendung kamen der Mann-Whitney-U-Test, der Kruskal-Wallis-Test mit anschließender Bonferroni-Korrektur sowie der Regressionskoeffizient Kendall's τ . Zur Beurteilung der Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren wurden eine ROC (Receiver Operating Characteristic) Kurve sowie eine 2x2-Kontingenztafel erstellt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. In den Fällen, in denen eine Bonferroni-Korrektur angebracht war, wurde das Signifikanzniveau entsprechend der Anzahl der miteinander verglichenen Gruppen angepasst.

IV. ERGEBNISSE

1. Allgemeine Angaben

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum die Labmägen von 61 Tieren im Rahmen der Sektion untersucht. Ein Tier wurde aufgrund von Läsionen, wie sie bei boviner Ostertagiose zu finden sind, von der weiteren Befundung sowie der Pepsinogenbestimmung ausgeschlossen. Ein weiteres Tier wurde ausgeschlossen, da es sich bei der Perforation um eine Labmagenzerreißung und nicht um ein perforierendes Geschwür handelte.

Von den 59 verbleibenden Tieren gehörte der überwiegende Anteil der Rasse Deutsches Fleckvieh an. Insgesamt waren dies 46 Tiere (78,0 %). Dieser hohe Anteil ist auf die regionalen Gegebenheiten im Einzugsgebiet der Klinik zurückzuführen. Des Weiteren waren unter den untersuchten Tieren die Rassen Schwarzbunt (7 Tiere/11,9 %) und Braunvieh (4 Tiere/6,8 %), sowie jeweils ein Kreuzungstier (Pinzgauer x Braunvieh) und ein Tier der Rasse Charolais, vertreten. Das durchschnittliche Alter der Tiere lag bei 4,5 Jahren, wobei das jüngste Tier 2 Jahre alt war, das älteste 10,4 Jahre. Tabelle 1 zeigt die Aufteilung der Tiere in verschiedene Altersgruppen.

Tabelle 1: Alter der Tiere

Alter (in Jahren)	Anzahl der Tiere	Prozentualer Anteil
≤ 3	16	27,1 %
> 3 – 4	11	18,6 %
> 4 – 5	13	22,0 %
> 5 – 6	7	11,9 %
>6	12	20,3 %

2. Pathologisch-anatomische Befunde

2.1. Prävalenz von Labmagenveränderungen

An 34 (57,6 %) der 59 untersuchten Labmägen konnten Läsionen festgestellt werden.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Hauptläsionen an den 59 untersuchten Labmägen. Erosionen waren in 16 Fällen zu finden und somit der häufigste Befund, gefolgt von nicht-perforierenden Geschwüren, welche bei 11 Tieren zu finden waren. Bei drei dieser Tiere fiel beim Eröffnen des Labmagens eine rötlich-schwärzliche Verfärbung sowie eine leicht schmierige Konsistenz des Labmageninhalts auf, es konnte aber in keinem Fall am Grund eines Geschwürs ein Gefäß gefunden werden, welches für einen großen Blutverlust hätte verantwortlich sein können. Perforierende Geschwüre wurden bei fünf Tieren gefunden. Die begleitende Peritonitis war in allen fünf Fällen generalisiert. Narben fanden sich als Hauptbefund lediglich an zwei Labmägen.

Tabelle 2: Hauptläsionen an 34 Labmägen

Hauptläsion	Anzahl der Tiere	Anteil an veränderten Labmägen (n=34)	Anteil an allen untersuchten Labmägen (n=59)
Narben	2	5,9 %	3,39 %
Erosionen	16	47,0 %	27,12 %
Nicht-perforierende Geschwüre	11	32,4 %	18,64 %
Perforierendes Geschwür	5	14,7 %	8,47 %

Bei der Mehrzahl der 34 Tiere war die Hauptläsion der einzige Läsionstyp. Dies war bei 23 Tieren (67,6 %) der Fall. Bei 10 Tieren (29,4 %) waren zwei Typen von Veränderungen zu finden, bei einem Tier (2,9 %) gar drei verschiedene Typen. So waren bei fünf Tieren mit nicht-perforierenden Geschwüren als Hauptbefund zusätzlich Erosionen an der Schleimhaut vorhanden und bei einem Tier, bei welchem Erosionen den Hauptbefund darstellten, befand sich zudem eine Narbe an der Schleimhaut. Des Weiteren waren bei allen fünf Tieren mit perforierendem Labmagengeschwür weitere Läsionen zu finden. In allen Fällen handelte es sich dabei um weitere nicht-perforierende Geschwüre sowie in einem Fall zusätzlich um Erosionen (vgl. Abbildung 4).

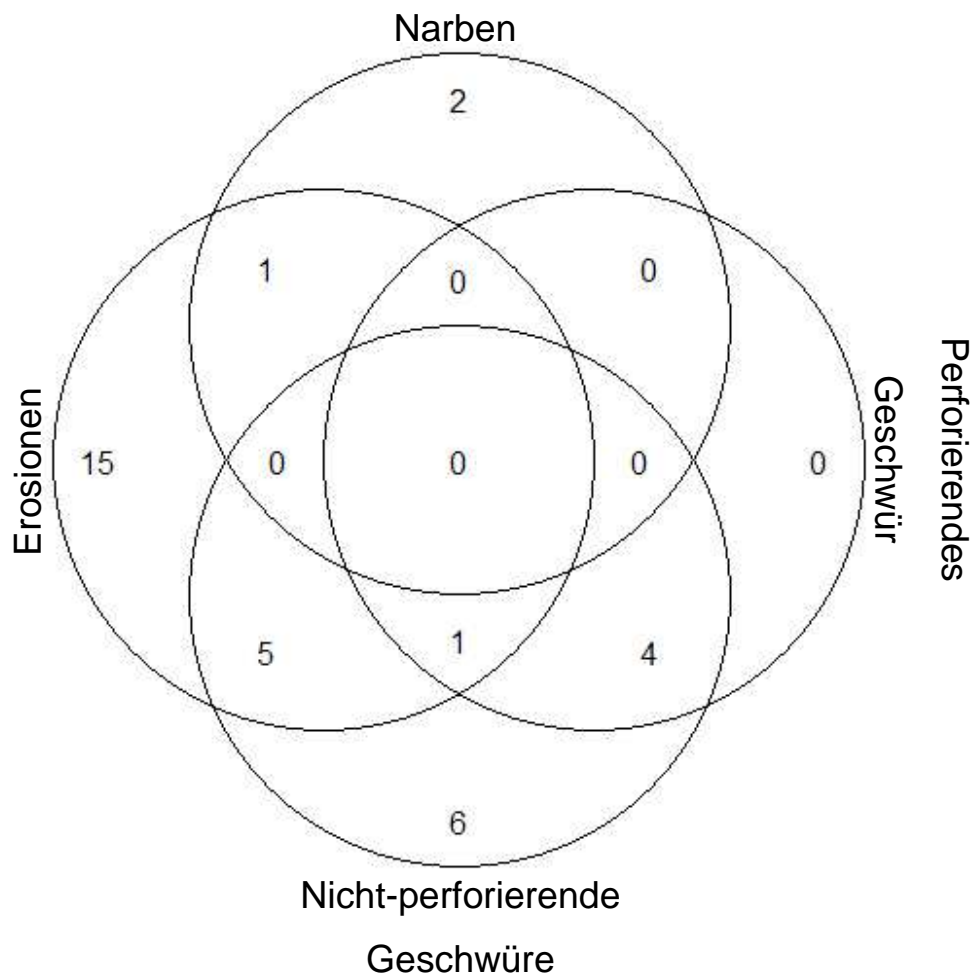


Abbildung 4: Venn-Diagramm der Befunde an 34 Labmägen mit Läsionen an der Labmagenschleimhaut

Eine Zusammenhang zwischen dem Alter der Tiere und dem Auftreten von pathologischen Veränderungen konnte nicht nachgewiesen werden. Sowohl Erosionen als auch nicht-perforierende Geschwüre konnten bei Rindern aller Altersklassen zu nahezu gleichen Anteilen gefunden werden. Tiere mit perforierendem Geschwür waren in zwei Fällen unter vier und in drei Fällen über fünf Jahre alt. Beide Tiere, an deren Labmagen Narben gefunden wurden, waren zwischen drei und fünf Jahren alt.

Bei 53 der 59 Tiere konnten Informationen zum Datum der letzten bzw. der nächsten Abkalbung eingeholt werden. Bei vier der sechs Tiere, bei denen keine Informationen vorlagen, wurden in der Sektion Feten mit einer Scheitel-Steiß-Länge von 10 cm bis 36 cm gefunden. Die verbleibenden zwei Tiere waren zum Zeitpunkt der Euthanasie nicht tragend. Von 27 Tieren, welche sich zum Zeitpunkt der Euthanasie in einem Zeitraum von der Kalbung bis zwei Monate post partum befanden, konnten bei 18 Läsionen nachgewiesen werden. Insbesondere nicht-perforierende Geschwüre traten bei diesen Tieren gehäuft auf. Von den insgesamt 11 Tieren, bei denen nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden, befanden sich neun innerhalb dieses Zeitraums. Daneben wurden bei sechs dieser Tiere Erosionen gefunden. Auch bei den beiden Tiere, an deren Labmagen Narben gefunden wurden, lag die Kalbung weniger als zwei Monate zurück. Drei Tiere mit perforierendem Geschwür befanden sich im unmittelbaren peripartalen Zeitraum, zwei Wochen vor dem voraussichtlichen Kalbetermin bis drei Wochen nach der Kalbung. Die verbleibenden zwei Tiere mit perforierendem Geschwür waren zum Zeitpunkt der Euthanasie tragend, wobei das genaue Datum der letzten Abkalbung nicht bekannt war.

2.2. Lokalisation der Veränderungen

Die Lokalisationen der Hauptbefunde an der Labmagenschleimhaut sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Bei den beiden Tieren, deren Labmägen Narben aufwiesen, waren diese jeweils am Pylorus lokalisiert.

Erosionen befanden sich zu 75 % (12 Fälle) an der *Pars pylorica* des Labmagens. Zu je 12,5 % (je zwei Fälle) waren Erosionen ausschließlich im Corpus beziehungsweise über den gesamten Labmagen verteilt zu finden. In drei Fällen, in

denen sich Erosionen direkt am Pyloruswulst befanden, waren weitere Läsionen an der *Pars pylorica* vorhanden. Ein ausschließliches Vorkommen auf dem Pyloruswulst wurde nicht festgestellt.

Nicht-perforierende Geschwüre zeigten keine deutliche Präferenz für einen bestimmten Abschnitt der Labmagenschleimhaut. Sie waren in fünf von 11 Fällen (45,5 %) am Pylorus zu finden. In zwei Fällen befand sich je ein Geschwür direkt auf dem *Torus pyloricus*, allerdings waren daneben weitere Geschwüre am Pylorus zu finden. In vier Fällen (36,4 %) waren nicht-perforierende Geschwüre am Corpus und in zwei Fällen (18,2 %) an beiden Abschnitten des Labmagens zu finden.

Perforierende Geschwüre befanden sich in allen Fällen am Corpus des Labmagens, in der Nähe des Übergangs zwischen Corpus und Pylorus. In allen Fällen waren sie nahe der großen Kurvatur lokalisiert. Die Perforation erfolgte in vier Fällen an der *Facies parietalis* direkt in die freie Bauchhöhle. In einem Fall erfolgte die Perforation in den Ansatz des großen Netzes an der großen Kurvatur hinein und von dort bestand, über mehrere kleine Löcher im Netz, eine Verbindung zur freien Bauchhöhle.

Tabelle 3: Lokalisation der Läsionen an den Labmägen von 34 Tieren mit Veränderungen der Labmagenschleimhaut

Hauptbefund	Pylorus (n=19)	Corpus (n=11)	Beide (n=4)
Narben (n=2)	2	0	0
Erosionen (n=16)	12	2	2
Nicht-perforierende Geschwüre (n=11)	5	4	2
Perforierendes Geschwür (n=5)	0	5	0

2.3. Anzahl der Veränderungen

Die Anzahl, mit der die unterschiedlichen Läsionen an der Schleimhaut der betroffenen Labmägen auftraten, ist in Tabelle 4 dargestellt.

Narben waren in beiden Fällen paarweise zu finden.

Erosionen wurden in der Regel in großer Anzahl gefunden. An insgesamt 13 der 16 betroffenen Labmägen (81,25 %) waren über 10 Erosionen zu finden, in vier Fällen (25 %) waren gar über 100 Erosionen vorhanden. Lediglich in drei Fällen (18,75 %) ließen sich weniger als 5 Erosionen an der Labmagenschleimhaut finden.

Nicht-perforierende Geschwüre wurden in den meisten Fällen in geringerer Anzahl gefunden. In sechs der 11 Fälle mit nicht-perforierenden Geschwüren (54,5 %) waren weniger als fünf solcher Läsionen an der Labmagenschleimhaut zu finden. Nur in zwei Fällen (18,2 %) waren es mehr als 25. Bei drei der vier Labmägen, an denen mehr als 10 nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden, war deren Inhalt rötlich-schwärzlich verfärbt und von leicht schmieriger Konsistenz.

Bei Tieren mit perforierendem Geschwür konnte in allen fünf Fällen nur ein derartiges Geschwür gefunden werden.

Tabelle 4: Anzahl der Läsionen an den Labmägen von 34 Tieren mit Veränderungen der Labmagenschleimhaut

Hauptbefund	1 - 5 (n=16)	6 - 10 (n=1)	11 - 15 (n=3)	16 - 20 (n=3)	21 - 25 (n=2)	> 25 (n=9)
Narben (n=2)	2	0	0	0	0	0
Erosionen (n=16)	3	0	2	3	1	7
Nicht-perforierende Geschwüre (n=11)	6	1	1	0	1	2
Perforierendes Geschwür (n=5)	5	0	0	0	0	0

2.4. Fläche der Veränderungen

Die von den unterschiedlichen Läsionentypen betroffenen Flächen unterschieden sich beträchtlich (siehe Tabelle 5). Die Resultate der Ausmessung der Geschwürs- sowie Perforationsgröße bei perforierenden Geschwüren ist im nachfolgenden Abschnitt in Tabelle 6 dargestellt.

Die Fläche, welche bei den von Narben betroffenen Labmägen verändert war, lag in beiden Fällen unter $2,5 \text{ cm}^2$, wobei eine einzelne Narbe eine durchschnittliche Ausdehnung von $0,5 \text{ cm}^2$ (Spanne: $0,2 \text{ cm}^2$ - $0,8 \text{ cm}^2$) aufwies. Die gefundenen Narben hatten ein charakteristisches Aussehen. Die Schleimhaut war im Zentrum der Veränderung gräulich-gelblich verfärbt und von dort aus strahlten Schleimhautfalten sternförmig in die Umgebung aus.

Die von Erosionen betroffene Gesamtfläche war in der Regel, trotz der häufig großen Anzahl an gefundenen Läsionen, gering. Durchschnittlich nahmen Erosionen eine Fläche von $8,1 \text{ cm}^2$ ein (Spanne: $0,1 \text{ cm}^2$ - $27,0 \text{ cm}^2$). In 11 der 16 Fälle (68,75 %) waren weniger als 10 cm^2 betroffen. Die durchschnittliche Ausdehnung einer einzelnen Erosion betrug lediglich $0,2 \text{ cm}^2$, entsprechend einem Durchmesser von weniger als 0,5 cm. Vereinzelt wurden deutlich größere, als Erosion eingestufte Läsionen gefunden, wobei die größte, welche ein länglich-streifige Gestalt hatte, bei einer maximalen Breite von 1,5 cm und einer Länge von 9 cm, eine Fläche von $5,7 \text{ cm}^2$ betraf. Bis auf wenige solcher außergewöhnlich großen Erosionen zeichneten sich die Läsionen durch eine typische Morphologie aus. Es handelte sich in der Regel um runde bis ovale, stecknadelkopf- bis erbsengroße Läsionen, die von der Umgebung scharf abgegrenzt waren und deren Grund eine rötlich-schwärzliche Farbe hatte.

Nicht-perforierende Geschwüre waren in der Regel deutlich größer. Daraus resultierte, dass trotz der häufig geringen Anzahl an Geschwüren, die durchschnittlich an den betroffenen Labmägen veränderte Fläche mit $22,5 \text{ cm}^2$ (Spanne: $0,65 \text{ cm}^2$ - $89,5 \text{ cm}^2$) fast dreimal so groß war wie die durch Erosionen veränderte Fläche. Die drei am stärksten betroffenen Labmägen, bei denen die Geschwüre eine Gesamtfläche von mehr als 30 cm^2 einnahmen, waren jene, bei denen bei der Eröffnung die rötlich-schwärzliche Verfärbung sowie die leicht schmierige Konsistenz von deren Inhalt festgestellt wurde. Ein nicht-perforierendes

Geschwür beanspruchte eine Fläche von durchschnittlich $2,2 \text{ cm}^2$ und war somit im Schnitt fast zehnmal so groß wie eine durchschnittliche Erosion. Das kleinste gefundene Geschwür hatte eine Ausdehnung von $0,65 \text{ cm}^2$. Das größte Geschwür betraf, bei einer Länge von 9 cm und einer maximalen Breite von 3,5 cm, $15,3 \text{ cm}^2$ der Labmagenschleimhaut (vgl. Abbildung 5). Zudem wird die, im Gegensatz zu den Erosionen, sehr uneinheitliche Gestalt der Geschwüre in Abbildung 5 verdeutlicht. Neben kleineren, rundlichen Geschwüren kamen auch solche vor, die eher ovale bis längliche Gestalt hatten. In vielen Fällen nahmen sie auch bizarre Formen an. In allen Fällen waren die Geschwürsränder mehr oder weniger wallartig aufgeworfen. Am Grund der Läsionen befand sich in der Regel eine Lage aus Gewebsdetritus, Futterbestandteilen und Fibrinausschwitzungen, welche durch die Reinigung der Labmagenschleimhaut entfernt wurde.



Abbildung 5: Pylorusbereich eines Tieres mit nicht-perforierenden Labmagengeschwüren. Über den gesamten Bereich finden sich Geschwüre unterschiedlicher Größe und Gestalt. Der Labmageninhalt dieses Tieres war von dunkelrot-schwärzlicher Farbe und von leicht schmieriger Konsistenz. Das Geschwür oben links (*) war das größte ausgemessene Geschwür (Fläche: $15,3 \text{ cm}^2$).

Tabelle 5: Durch die Läsionen betroffene Fläche an den veränderten Labmägen
 * kennzeichnet die drei Fälle in denen bei der Eröffnung des Labmagens eine rötlich-schwärzliche Verfärbung des Labmageninhalts aufgefallen war

Hauptbefund	> 0 - 5 cm ² (n=14)	> 5 - 10 cm ² (n=5)	> 10 - 20 cm ² (n=4)	> 20 - 30 cm ² (n=3)	> 30 cm ² (n=3)
Narben (n=2)	2	0	0	0	0
Erosionen (n=16)	8	3	3	2	0
Nicht-perforierende Geschwüre (n=11)	4	2	1	1	3*

2.4.1. Typ IV Geschwüre

Bei den fünf Tieren, bei denen ein perforierendes Geschwür gefunden wurde, wurden das Geschwür sowie die Größe der Perforationsstelle ausgemessen. Die Resultate finden sich in Tabelle 6. Perforierende Geschwüre bestanden stets aus einem größeren Geschwür mit einer zentralen, in der Regel deutlich kleineren, Perforationsstelle. Das Geschwür hatte in allen Fällen, ähnlich wie bereits bei den nicht-perforierenden Geschwüren beschrieben, wallartig aufgeworfene Ränder.

Tabelle 6: Abmessungen der Typ IV Geschwüre und Größe der Perforation

Laufende Nummer	Abmessung des Geschwürs (cm x cm)	Abmessung der Perforation (cm x cm)
5	10,5 x 5,5	4,5 x 3,5
9	4,0 x 3,5	2,5 x 2,0
11	6,5 x 4,5	3,0 x 3,0
49	6,0 x 5,5	2,5 x 1,5
55	2,0 x 1,5	1,0 x 0,5

2.4.1.1. Pathologisch-anatomische Bauchhöhlenbefunde bei Tieren mit Typ IV Geschwür

Alle Tiere mit perforierendem Labmagengeschwür wiesen eine generalisierte Peritonitis auf. Es fanden sich in allen Fällen Fibrin, Futterpartikel und vermehrt Bauchhöhlenflüssigkeit, bis zu annähernd 60 l, deren Geruch als neutral bis jauchig empfunden wurde, in der freien Bauchhöhle. In vier Fällen war die Labmagenwand in der Umgebung der Perforation schwartig verdickt und das aufgelagerte Fibrin durch Kontamination mit Futter grünlich-bräunlich bis schwärzlich verfärbt. Bei dem Tier, bei dem die Perforation in den Netzansatz stattgefunden hatte, befand sich im Ansatzbereich des großen Netzes eine Tasche, welche mit Labmageninhalt und Fibrin gefüllt war. Die Labmagenserosa an der *Facies visceralis* wurde in allen Fällen als durchscheinend, feucht, glatt und glänzend beurteilt. In einem Fall ließen sich allerdings auch in der *Bursa omentalis* ca. fünf Liter Flüssigkeit mit Fibrinbeimengungen finden.

3. Pepsinogenbestimmung

3.1. Validierung

Tabelle 7 zeigt die Pepsinogengehalte der Verdünnungsstufen der Testlösung, welche zur Überprüfung der angewandten Methode auf Linearität hergestellt wurde, sowie das Resultat der Pepsinogenbestimmung mittels modifizierter Methode nach PAYNTER (1994). Die grafische Aufarbeitung der ermittelten Werte ist in Abbildung 6 dargestellt. Es zeigte sich, dass bei der angewandten Methode in einem Bereich von 0 - 13 UTyr ein streng linearer Zusammenhang zwischen dem Pepsinogengehalt der Testlösung und dem Resultat der Pepsinogenbestimmung nachgewiesen werden konnte ($p = 6,98 \times 10^{-8}$). Der Schnittpunkt mit der y-Achse lag bei - 0,17 (95 %-KI: -0,37 - 0,04). Mittels linearer Regressionsanalyse wurde ein Pearson Korrelationskoeffizient von 0,999 ermittelt.

Tabelle 7: Pepsinogengehalt sowie Resultat der Serum-PG-Bestimmung für Lösungen bekannter Konzentration

Pepsinogen (µg/l)	0	78,13	156,25	317,5	625	1250	2500
Resultat (UTyr)	0,09	0,34	0,68	1,38	3,10	6,10	13,32

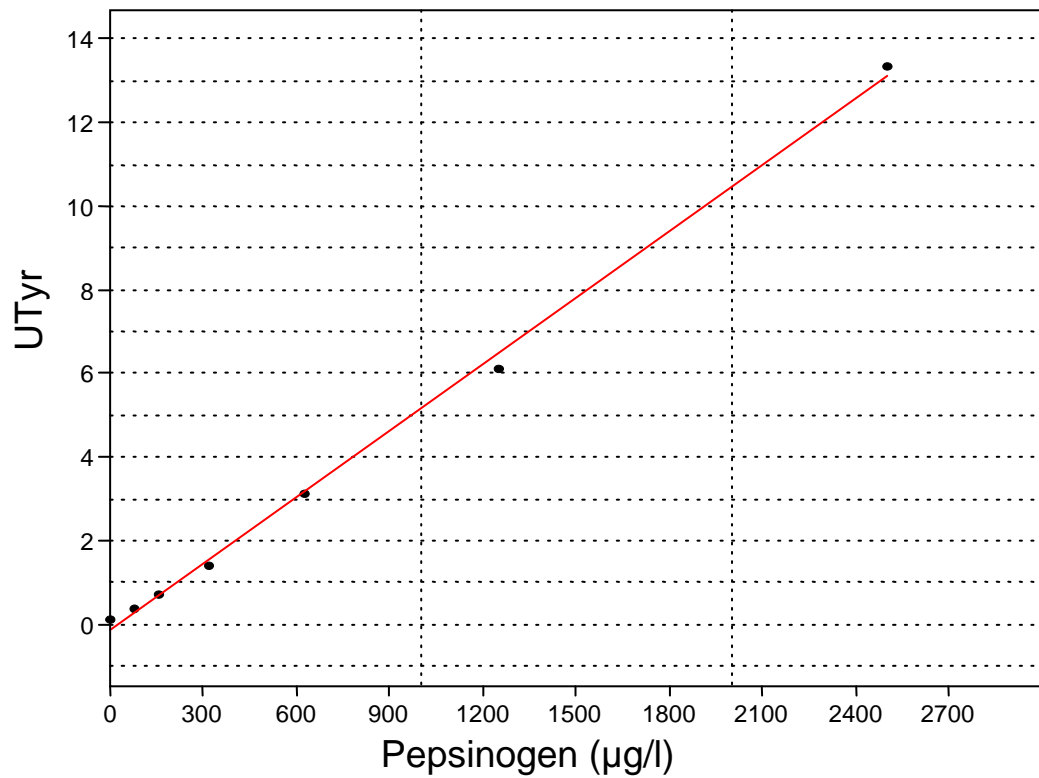


Abbildung 6: Pepsinogenbestimmung (modifizierte Methode nach Paynter) bei bekannten Pepsinogenkonzentrationen;

Slope: 0,0053064; Interzept: -0,16568; 95%-Konfidenzintervall für Interzept: -0,3701 - 0,04628;

Pearson's r (Korrelationskoeffizient): 0,99894;

$p = 6,9829 \times 10^{-8}$ ($p < 0,001$)

3.2. Resultate der Serumpepsinogenbestimmung

Da die beiden Tiere, an deren Labmagen Narben gefunden wurden, der Gruppe ohne Läsionen an der Labmagenschleimhaut zugeordnet wurden, ergaben sich für die Bewertung der Serum-PG-Konzentrationen der Tiere die in Tabelle 8 dargestellten Gruppen.

Tabelle 8: Hauptveränderung an den Labmägen der Tiere (n=59)

Gruppe	Untergruppe	Anzahl der Tiere	Prozentualer Anteil
Unverändert	/	27	45,8 %
Verändert	/	32	54,2 %
	Erosionen	16	27,1 %
	Nicht perforierende Geschwüre	11	18,6 %
	Perforierende Geschwüre	5	8,5 %

3.2.1. Vergleich zwischen der Serumpepsinogenkonzentration der Tiere ohne Läsionen und der der Tiere mit Läsionen an der Labmagenschleimhaut

In einem ersten Schritt wurden die Serum-PG-Konzentrationen der Tiere in der Gruppe mit Veränderungen an der Labmagenschleimhaut (Median $m = 2,97$ UTyr) mit denen der Gruppe der Tiere verglichen, bei denen sich keine Läsionen fanden ($m = 2,29$ UTyr). Die Boxplots der Verteilung der Serum-PG-Konzentrationen dieser beiden Gruppen sind in Abbildung 7 dargestellt.

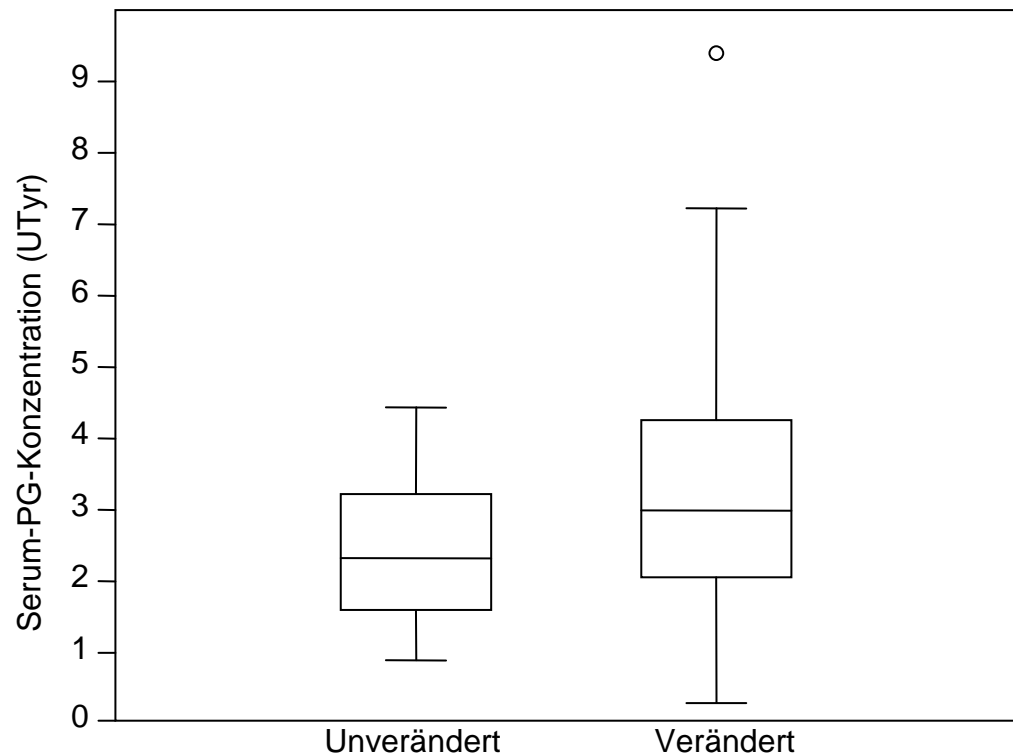


Abbildung 7: Boxplots der Verteilung der Serum-PG-Werte (UTyr) der Tiere ohne Veränderungen an der Labmagenschleimhaut und der Serum-PG-Werte (UTyr) der Tiere mit Veränderungen an der Labmagenschleimhaut;

Unverändert: n=27; Verändert: n=32

Tabelle 9 zeigt die wichtigsten Kenndaten der beiden Gruppen. Die ermittelten Serum-PG-Konzentrationen in der Gruppe der Tiere ohne Veränderungen an der Labmagenschleimhaut waren dabei deutlich homogener verteilt als in der Gruppe von Tieren mit Veränderungen an der Labmagenschleimhaut. Der Vergleich der beiden Gruppen mittels dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,046$) zwischen den medianen Serum-PG-Konzentrationen der beiden Gruppen.

Tabelle 9: Vergleich der Serum-PG-Konzentrationen der Tiere mit unveränderter Labmagenschleimhaut mit den Serum-PG-Konzentrationen der Tiere mit Läsionen an der Labmagenschleimhaut

* statistischer Vergleich (Mann-Whitney-U-Test): $p = 0,046$ ($p < 0,05$)

	Unverändert	Verändert
Anzahl der Tiere	27	32
Minimales Serum-PG (UTyr)	0,85	0,25
Maximales Serum-PG (UTyr)	4,41	9,39
1. Quartil (UTyr)	1,56	2,05
3. Quartil (UTyr)	3,19	4,23
Median (UTyr)	2,29 *	2,97 *

3.2.2. Faktoren mit Einfluss auf die Serumpepsinogenkonzentration

3.2.2.1. Einfluss der Art der Läsion auf die Serumpepsinogenkonzentration

Zur Ermittlung des Einflusses des Läsionstyps auf die Serum-PG-Konzentration wurden die Tiere den in Tabelle 8 (Kapitel 3.2) dargestellten Untergruppen zugeteilt. Abbildung 8 zeigt die Darstellung der entsprechenden Boxplots. Die Kenndaten der einzelnen Gruppen finden sich in Tabelle 10. Nach der Zuteilung in die Untergruppen zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der medianen Serum-PG-Konzentrationen je nach Läsionstyp. Bei Tieren, an deren Labmagen nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden, konnten die höchsten Serum-PG-Konzentrationen nachgewiesen werden ($m = 4,21$ UTyr), gefolgt von Tieren mit Erosionen ($m = 2,74$ UTyr), solchen mit perforierendem Geschwür ($m = 2,37$ UTyr) und schliesslich Tieren an deren Labmagen keine Läsionen gefunden wurden ($m = 2,29$ UTyr). Die größte Streuung der Werte zeigte sich in der Gruppe der Tiere mit Erosionen in der sowohl die tiefste (0,25 UTyr) als auch die höchste (9,39 UTyr) Serum-PG-Konzentration nachgewiesen wurde. Des weiteren zeichnete sich die

Gruppe der Tiere mit nicht-perforierenden Geschwüren durch eine deutliche Schiefe hinsichtlich der Verteilung der ermittelten Serum-PG-Konzentrationen aus.

Der Vergleich der Gruppen erfolgte mittels nicht-parametrischem Kruskal-Wallis-Test. Dieser ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der verglichenen Gruppen ($p = 0,02$). Im paarweisen Vergleich konnte ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,003$) zwischen den medianen Serum-PG-Konzentrationen der Tiere ohne Läsionen an der Labmagenschleimhaut ($m = 2,29$ UTyr) und solchen, an deren Labmagen nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden ($m = 4,21$ UTyr), nachgewiesen werden. Auch im Anschluss an die Bonferroni-Korrektur war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,01$). Zwischen den medianen Serum-PG-Konzentrationen der Tiere mit Erosionen ($m = 2,74$ UTyr) bzw. mit perforierendem Geschwür ($m = 2,37$ UTyr) und der medianen Serum-PG-Konzentration der Tiere ohne Läsionen an der Labmagenschleimhaut ($m = 2,29$ UTyr) waren bereits vor Durchführung der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede feststellbar ($p > 0,05$). Der paarweise Vergleich der medianen Serum-PG-Konzentrationen der Tiere mit perforierendem Geschwür mit jener der Tiere ohne Läsionen ergab gar einen p-Wert von 1 (vgl. Tabelle 11).

Der Vergleich der medianen Serum-PG-Konzentration der drei Untergruppen ergab, dass bei Tieren mit nicht-perforierenden Geschwüren auch gegenüber der Gruppe der Tiere mit perforierenden Labmagengeschwüren im paarweisen Vergleich signifikant höhere mediane Serum-PG-Konzentrationen bestimmt werden konnten ($p = 0,04$). Zwischen Tieren mit Erosionen und solchen mit nicht-perforierenden Geschwüren wurde im paarweisen Vergleich ein Unterschied an der Grenze der Signifikanz festgestellt ($p = 0,06$). In beiden Fällen waren die Unterschiede im Anschluss an die Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant ($p > 0,05$) (vgl. Tabelle 11).

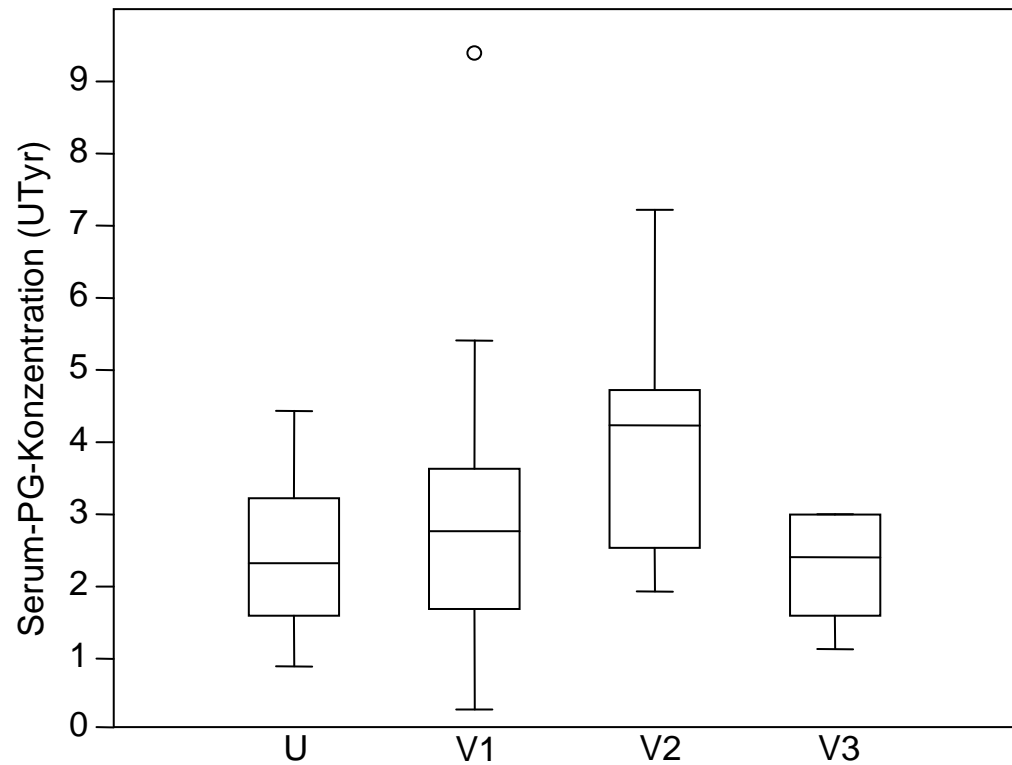


Abbildung 8: Boxplots der Verteilung der Serum-PG-Werte (UTyr) der untersuchten Tiere nach Art der Veränderung an der Labmagenschleimhaut.

U = Unverändert (n = 27); V1 = Erosionen (n = 16); V2 = nicht-perforierendes Geschwür (n = 11); V3 = perforierendes Geschwür (n = 5)

Tabelle 10: Ergebnis der Serum-PG-Bestimmung der Tiere in den verschiedenen Untergruppen

Gruppen mit gleicher Kennzeichnung unterscheiden sich statistisch signifikant. Für *: $p = 0,003$ ($p < 0,05$) im paarweisen Vergleich; $p = 0,01$ ($p < 0,05$) nach Bonferroni-Korrektur. Für °: $p = 0,04$ ($p < 0,05$) im paarweisen Vergleich; $p > 0,05$ nach der Bonferroni-Korrektur

	Unverändert	Erosionen	Nicht-perforierende Geschwüre	Perforierendes Geschwür
Anzahl der Tiere	27	16	11	5
Minimales Serum-PG (UTyr)	0,85	0,25	1,89	1,09
Maximales Serum-PG (UTyr)	4,41	9,39	7,21	2,97
1. Quartil (UTyr)	1,56	1,65	2,50	1,56
3. Quartil (UTyr)	3,19	3,60	4,70	2,97
Median (UTyr)	2,29*	2,74	4,21 ^{*/°}	2,37°

Tabelle 11: Resultat des paarweisen Vergleichs der Serum-PG-Konzentrationen nach Läsionstyp. Oben rechts die Resultate vor der Bonferroni-Korrektur, unten links die Resultate nach der Bonferroni-Korrektur.

	Unverändert m = 2,29 UTyr	Erosionen m = 2,74 UTyr	Nicht- perforierende Geschwüre m = 4,21 UTyr	Perforierendes Geschwür m = 2,37 UTyr
Unverändert m = 2,29 UTyr		0,350	$2,616 \times 10^{-3}$	1
Erosionen m = 2,74 UTyr	1		0,056	0,445
Nicht- perforierende Geschwüre m = 4,21 UTyr	$1,445 \times 10^{-2}$	0,345		0,038
Perforierendes Geschwür m = 2,37 UTyr	1	1	0,249	

3.2.2.2. Einfluss von Lokalisation, Anzahl und Fläche der Läsionen auf die Serumpepsinogenkonzentration

Bei Tieren, an deren Labmagen Läsionen gefunden werden konnten, wurde zudem geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Serum-PG-Konzentration und der Lokalisation, der Anzahl sowie der Fläche der jeweiligen Läsionen nachweisbar ist.

In der Gruppe der Tiere mit Erosionen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Serum-PG-Konzentration und der Lokalisation der Erosionen ($p > 0,05$). Auch die Anzahl der Läsionen und deren Ausdehnung hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Pepsinogenkonzentration im Serum. Die Berechnung der Rangkorrelationskoeffizienten τ nach Kendall ergab für den Zusammenhang zwischen der Anzahl an Erosionen und den ermittelten Serum-PG-Konzentrationen einen Wert von $\tau = 0,0591$ ($p > 0,05$). Die Berechnung der Korrelation zwischen der Ausdehnung der Geschwüre und den ermittelten Serum-PG-Konzentrationen ergab den Wert $\tau = 0,0084$ ($p > 0,05$).

In der Gruppe der Tiere mit nicht-perforierenden Geschwüren konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Geschwüre und der Serum-PG-Konzentration nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Die Überprüfung der Korrelation zwischen den ermittelten Serum-PG-Konzentrationen und der Anzahl der Geschwüre an den betroffenen Labmägen ergab einen Rangkorrelationskoeffizienten τ von 0,278 und war ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die Fläche, welche von den Geschwüren betroffen war, korrelierte allerdings nach Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten ($\tau = 0,491$) signifikant mit den Serum-PG-Konzentrationen dieser Tiere ($p = 0,042$).

Bei Tieren mit perforierendem Geschwür konnte aufgrund dessen, dass sich alle diese Geschwüre am Corpus des Labmagens befanden und es sich in allen Fällen nur um ein solches Geschwür handelte, naturgemäß keine Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Lokalisation bzw. der Anzahl der Geschwüre und der ermittelten Serum-PG-Konzentration durchgeführt werden. Die Überprüfung des Einflusses der Größe der Perforationsstelle auf die ermittelte Serum-PG-Konzentration ergab eine starke negative Korrelation zwischen diesen beiden Größen ($\tau = -0,800$), welche allerdings nicht statistisch signifikant war ($p = 0,086$).

3.3. Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren

Die Beurteilung der Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von nicht-perforierenden Labmagengeschwüren ergab die in Abbildung 9 dargestellte ROC-Kurve. Die Berechnungen ergaben, eine AUC (Area Under the Curve) von 0,78 (95 %-KI: 0,63 - 0,94). Bei einem Cut-Off Wert von 3,43 UTyr wurde die größtmögliche Sensitivität bei gleichzeitig größtmöglicher Spezifität ermittelt. Es ergab sich hierbei für die Sensitivität ein Wert von 72,7 % (95 %-KI: 45,5 % - 100 %) und für die Spezifität ein Wert von 79,1 % (95 %-KI: 67,4 % - 90,7 %). Der positive prädiktive Wert lag bei dem ermittelten Cut-Off Wert bei 47 %, der negative prädiktive Wert bei 92 %. Auf Basis eines Cut-Off Wertes von 3,40 UTyr wurde die in Tabelle 12 dargestellte 2x2-Felder Tafel erstellt. Mittels χ^2 -Test wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,002$) zwischen Serum-PG-Konzentrationen über 3,40 UTyr und dem Vorliegen von nicht-perforierenden Labmagengeschwüren nachgewiesen. Die Berechnung der Likelihood Ratio für ein positives Testergebnis ergab einen Wert von 3,48, bei der Likelihood Ratio für ein negatives Testergebnis wurde ein Wert von 0,35 gefunden.

Tabelle 12: Serum-PG-Gehalt beim Vorliegen von Labmagengeschwüren;

Positiver prädiktiver Wert = $8/17 = 0,47$ (47 %)

Negativer prädiktiver Wert = $34/37 = 0,92$ (92 %)

Sensitivität = $8/11 = 0,72$ (72,7 %); Spezifität = $34/43 = 0,79$ (79,1 %)

Prävalenz = $11/54 = 0,20$ (20 %); Sensitivität + Spezifität - 1 = 0,52

χ^2 -Test = 8,63 ($p = 0,002$)

	Nicht-perforierendes Labmagengeschwür		
Serum-PG	Ja	Nein	Gesamt
$\leq 3,4$ UTyr	3	34	37
$> 3,4$ UTyr	8	9	17
Gesamt	11	43	54

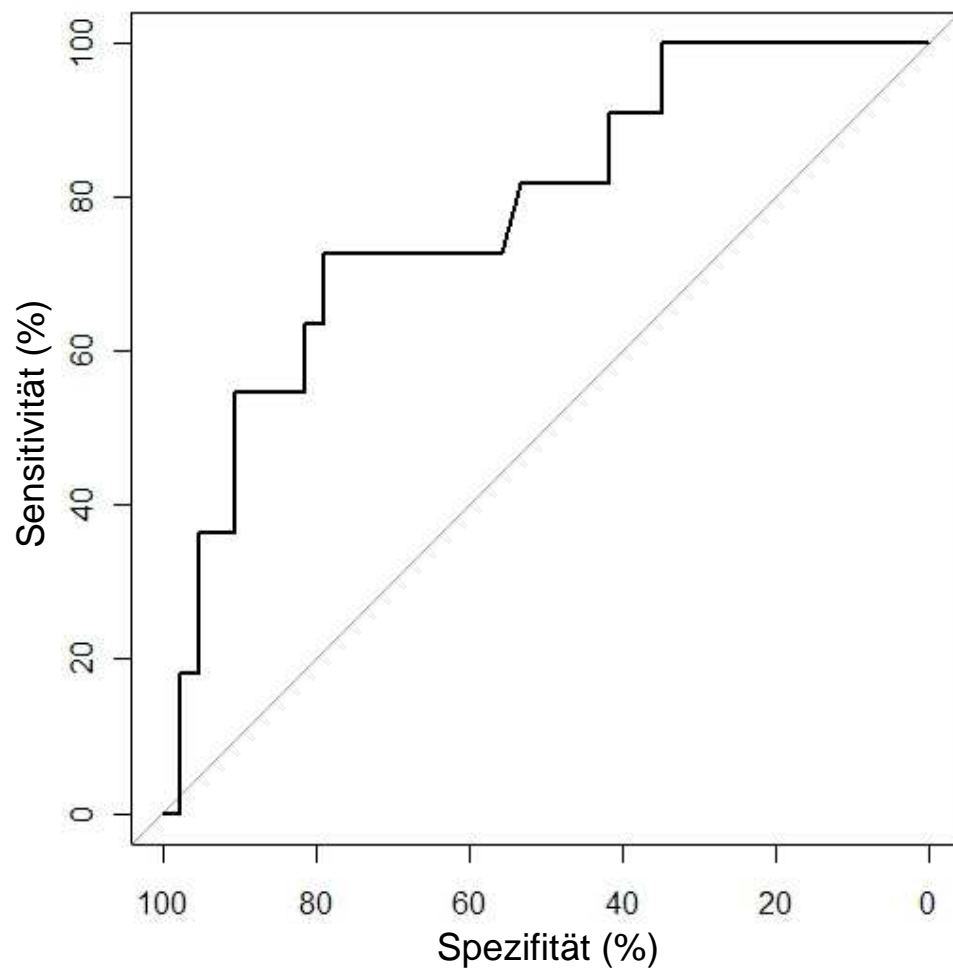


Abbildung 9: Receiver-operating characteristic (ROC) Kurve der Serum-PG-Bestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren

V. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren bei Kühen zu untersuchen. Dazu wurden die Labmägen von euthanasierten Kühen pathologisch-anatomisch auf das Vorliegen von Läsionen untersucht und anschließend die Pepsinogenkonzentration in einer Serumprobe, welche aus einer unmittelbar vor der Euthanasie entnommenen Blutprobe gewonnen wurde, gemessen. Es sollte dabei die Möglichkeit geprüft werden, durch die Bestimmung der Serum-PG-Konzentration Rückschlüsse auf den Zustand der Labmagenschleimhaut zum Zeitpunkt der Probennahme zu ziehen.

1. Pathologisch-anatomische Befunde

Der Gesamtanteil an Labmägen, an denen Läsionen gefunden wurden, lag deutlich über dem, der nach den Angaben verschiedener Autoren zu erwarten gewesen wäre (HEMMINGSEN, 1966; AUKEMA und BREUKINK, 1974; BRAUN et al., 1991b). Lediglich JOHANNSEN et al. (1989) wiesen in ihren Untersuchungen bei einem ähnlich hohen Anteil der Labmägen pathologische Veränderungen nach. Hierbei handelte es sich allerdings bei einem Großteil der Befunde um Narben, welche in der vorliegenden Untersuchung der seltenste Befund waren. Letztgenannte Autoren machten aber schon auf die Tatsache aufmerksam, dass die Resultate in unterschiedlichen Untersuchungen aufgrund der Auswahl der untersuchten Tiere deutlich voneinander abweichen können. Sie nennen unter anderem Alter, Nutzungsrichtung sowie Haltungs- und Fütterungsbedingungen als ursächlich für einen Teil der auftretenden Divergenzen (JOHANNSEN et al. 1989). Des Weiteren muss auch berücksichtigt werden, dass ein Großteil der systematischen Untersuchungen zum Vorliegen von Labmagengeschwüren an Schlachttieren durchgeführt wurde. In diesen Fällen ist nach BRAUN et al. (1991b) nicht damit zu rechnen, dass Geschwüre der Typen II, III oder IV zu finden sind, da diese in aller Regel mit klinischen Symptomen einhergehen. Demgegenüber wurden in der vorliegenden Untersuchung die Labmägen von euthanasierten Klinikpatienten untersucht, wodurch Vergleiche mit einer gesunden Rinderpopulation erschwert sind.

Aus Gründen der Übersicht werden in den folgenden Abschnitten die verschiedenen Läsionstypen einzeln diskutiert.

1.1.1. Erosionen

Erosionen stellten in dieser, wie auch in zahlreichen vorangegangenen Untersuchungen, den häufigsten Befund dar (HEMMINGSEN, 1966; JENSEN et al., 1992; AUKEMA und BREUKINK, 1974; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass Erosionen sowohl bei kranken als auch bei gesunden Tieren regelmäßig auftreten.

Zur bevorzugten Lokalisation von Erosionen gibt es keine einheitlichen Angaben. Die in dieser Untersuchung gefundene deutliche Präferenz für die *Pars pylorica* steht den Befunden von HEMMINGSEN (1966) entgegen, welcher Erosionen bei über 24 Monate alten Tieren vor allem am Corpus fand. Andere Autoren hingegen fanden die von ihnen als Typ Ia und Typ Ib bezeichneten Läsionen zu etwa gleichen Anteilen am Corpus wie am Pylorus (BRAUN et al., 1991b). Ein alleiniges Vorkommen von Erosionen am Pyloruswulst, wie es von AUKEMA und BREUKINK (1974) beschrieben wurde, konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Obwohl Erosionen, wie auch in früheren Untersuchungen, regelmäßig in großer Anzahl an den betroffenen Labmägen gefunden wurden (SMITH et al., 1983; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b), war die von ihnen eingenommene Fläche im Schnitt gering. Dies spiegelt die typische, bereits häufig beschriebene Morphologie der Erosionen als kleine, nur wenige Millimeter im Durchmesser umfassende Läsionen wider (SMITH et al., 1983; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b). In Einzelfällen konnten aber, wie auch von anderen Autoren beschrieben, wesentlich größere Erosionen gefunden werden (HEMMINGSEN, 1966; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b).

1.1.2. Nicht-perforierende Geschwüre

Nicht-perforierende Geschwüre wurden deutlich häufiger gefunden, als dies nach Durchsicht der Literatur zu erwarten gewesen wäre. Verschiedene Autoren haben bei den von ihnen untersuchten Schlachttieren nicht-perforierende Geschwüre an 1-9,9 % der von ihnen untersuchten Labmägen nachgewiesen (HEMMINGSEN, 1966; AUKEMA und BREUKINK, 1974; SMITH et al. 1983; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b; MESARIC, 2005). Die in der vorliegenden

Untersuchung gefundene deutlich höhere Prävalenz scheint ein Hinweis darauf zu sein, dass, wie es von vielen Autoren beschrieben wird, das Auftreten von unterschiedlichen Stressoren ursächlich an der Entstehung von Labmagengeschwüren beteiligt ist. Die Häufung des Befundes in der frühen postpartalen Phase weist darauf hin, dass die hier auftretenden Stressoren wie Fütterungsumstellung, Kalbung und einsetzende Laktation einen Einfluss auf die Entstehung von Labmagengeschwüren haben könnten (WHITLOCK, 1980; PALMER und WHITLOCK, 1984; BRAUN et al., 1991a; RADOSTITS et al., 1994). Zudem scheint das Vorhandensein einer Grunderkrankung, die, da es sich bei den untersuchten Tieren um Klinikpatienten handelte, in allen Fällen vorlag, einen prädisponierenden Faktor darzustellen (PALMER und WHITLOCK, 1983; SMITH et al., 1983; PALMER und WHITLOCK, 1984; BRAUN et al., 1991a; RADOSTITS et al., 1994; GUARD, 1997). Inwiefern im Rahmen der Therapie zugeführte Glukokortikoide oder NSAIDs an der Entstehung von Labmagengeschwüren beteiligt sind, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Ähnlich den Resultaten von HEMMINGSEN (1966) wurden die in dieser Studie gefundenen nicht-perforierenden Geschwüre zu ungefähr gleichen Anteilen am Corpus und am Pylorus gefunden, mit einer leichten Präferenz für die *Pars pylorica*. Bei zahlreichen Tieren wurden neben den Geschwüren, wie auch bereits in früheren Untersuchungen, Erosionen gefunden (HEMMINGSEN, 1966; JOHANNSEN et al., 1989; BRAUN et al., 1991b). Es ist allerdings zu beachten, dass bei der makroskopischen Beurteilung von Erosionen und Ulzera Schwierigkeiten entstehen können, oberflächliche, aber schon bis in die Submukosa reichende Veränderungen als Geschwür zu erkennen und von einer Erosion abzugrenzen (JOHANNSEN et al., 1989). Da die Geschwürsränder in allen Fällen mehr oder weniger wallartig aufgeworfen waren, was als Zeichen der Chronizität verstanden werden kann (BARKER et al., 1993), dürfte dies insbesondere bei akuten Geschwüren, die sich morphologisch demzufolge nicht deutlich von einer Erosion unterscheiden, von Bedeutung sein.

Nicht-perforierende Geschwüre nahmen, obwohl sie häufig in deutlich geringerer Anzahl an den betroffenen Labmägen zu finden waren als Erosionen, in der Regel eine größere Fläche ein. In den drei Fällen, bei denen die Schleimhaut am großflächigsten geschädigt war, war bei der Eröffnung des Labmagens die leicht

schmierige Konsistenz sowie die rötlich-schwärzliche Verfärbung von dessen Inhalt aufgefallen. Dies kann als Zeichen eines intraluminalen Blutverlustes, wie er bei Geschwüren vom Typ II nach WHITLOCK (1980) auftritt, verstanden werden. Nach Durchsicht der Dokumentation der täglich durchgeführten klinischen Untersuchung zeigte allerdings keines der betroffenen Tiere während des Klinikaufenthalts Anzeichen wie Tachykardie oder blasse Schleimhäute als Zeichen der Anämie sowie Meläna, wie sie für Typ II Geschwüre beschrieben sind (WHITLOCK, 1980; PALMER und WHITLOCK, 1983; SMITH et al., 1983; SMITH et al., 1986; BRAUN et al., 1991a; GUARD, 1997). Im Rahmen der Sektion war auch in keinem Fall eine auffallende Blässe der Schleimhäute aufgefallen und es gelang zudem nicht, wie von anderen Autoren im Falle von blutenden Labmagengeschwüren berichtet, auf Anhieb oder spätestens nach dem Reinigen der Schleimhaut, ein größeres freiliegendes Gefäß zu finden, welches einen nennenswerten intraluminalen Blutverlust hätte erklären können (AUKEMA und BREUKINK, 1974). In früheren Untersuchungen wurde bereits festgestellt, dass auch bei Tieren mit Typ I Geschwüren regelmäßig okkultes Blut im Kot nachgewiesen werden kann und in einigen Fällen sogar Meläna auftreten kann (SMITH et al., 1983; SMITH et al., 1986). Die makroskopisch sichtbare Verfärbung des Labmageninhalts bei den drei Tieren in dieser Untersuchung resultierte daher vermutlich aus der großen Anzahl, vor allem aber aus der großflächigen Ausdehnung der Geschwüre. Demnach können alle gefundenen nicht-perforierenden Geschwüre nach der von WHITLOCK (1980) vorgeschlagenen Nomenklatur als Typ I Geschwüre eingestuft werden.

1.1.3. Perforierende Geschwüre

Bei allen Tieren, an deren Labmagen ein perforierendes Geschwür gefunden wurde, war die begleitende Peritonitis generalisiert, so dass es sich in allen fünf Fällen um Typ IV Geschwüre nach WHITLOCK (1980) handelte. Aufgrund der infausten Prognose für solche Tiere (WHITLOCK, 1980; GUARD, 1997), schließt die vorliegende Untersuchung alle in die Klinik eingelieferten derartigen Fälle ein. Die Befunde hinsichtlich der Anzahl, der Lokalisation sowie des bevorzugten Perforationsweges über die *Facies parietalis* in die freie Bauchhöhle bestätigen die Befunde früherer Untersuchungen zu perforierenden Labmagengeschwüren bei Kühen (HEMMINGSEN, 1967; ZAUSCHER, 2007) und bekräftigen die Annahme, dass es bezüglich dieser Punkte deutliche

Unterschiede zwischen Kälbern und Kühen zu geben scheint (LORCH und RADEMACHER, 2001). In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Perforation lediglich in einem Fall nicht direkt in die freie Bauchhöhle sondern in den Ansatzbereich des großen Netzes hinein und von dort in die freie Bauchhöhle. Diese Art der Perforation wurde auch in einer früheren Untersuchung bereits beschrieben, allerdings berichten die Autoren, dass die Perforation von dort verhältnismäßig häufig in die *Bursa omentalis* führt (DIRKSEN et al., 1997). Über den Befund, dass häufig, im vorliegenden Fall gar in allen Fällen, neben dem perforierenden Geschwür weitere nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden, wurde sowohl bei Kühen als auch bei Kälbern regelmäßig berichtet (POPE und BENNETT, 1961; JENSEN et al., 1976; LORCH und RADEMACHER, 2001; ZAUSCHER, 2007).

Die Geschwüre waren, wie dies auch bei nicht-perforierenden Geschwüren beobachtet wurde, von wallartig aufgeworfenen Rändern umgeben, was als Zeichen eines bereits lang andauernden Bestehens der Läsion angesehen werden kann (BARKER et al., 1993). Analog den Befunden von ZAUSCHER (2007) zeigte sich, dass die Perforationsstelle in allen Fällen deutlich kleiner war als das Geschwür, sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen der Größe der Perforationsstelle bei den einzelnen Tieren zeigten.

1.1.4. Narben

Bedingt durch die Seltenheit des Befundes sowie die seltene Erwähnung in wissenschaftlichen Studien fällt es schwer, die gefundene Prävalenz, ebenso wie die Angaben zur Anzahl und Lokalisation, der gefundenen Narben einzuordnen. Die geringe Größe und damit verbunden die geringe Ausdehnung der Narben, insbesondere im Vergleich zu den gefundenen Geschwüren, könnte zwei Gründe haben. Einerseits scheint es möglich, dass nur eher kleinere Geschwüre vollständig unter Narbenbildung abheilen, wogegen größere Geschwüre eher Tendenz zur Chronizität zeigen. Andererseits spielt bei der Abheilung eines Geschwürs sicherlich die Narbenkontraktion eine entscheidende Rolle bei der Verringerung der Fläche, was auch makroskopisch durch die auffälligen, auch schon von anderen Autoren beschriebenen, sternförmig in die Umgebung ausstrahlenden Schleimhautfalten sichtbar ist (HEMMINGSEN, 1966; JOHANNSEN et al., 1989). Dabei könnten die geringe Größe ebenso wie die nur undeutlich zu erkennende gräulich-weißliche Verfärbung der Schleimhaut dazu

führen, dass Narben, in den Fällen in denen diese sternförmigen Schleimhautfalten nur undeutlich ausgebildet sind, nicht als solche erkannt werden.

2. Serumpepsinogenbestimmung

2.1. Validierung der Methode

Aufgrund dessen, dass die Serumpepsinogenbestimmung im Labor der Klinik für Wiederkäuer vor dieser Studie nicht zu den routinemäßigen Untersuchungen gehörte, wurde in einem ersten Schritt eine geeignete Methode ausgewählt und anschließend etabliert und validiert. Bei der ausgewählten Methode handelte es sich um die von PAYNTER (1994) beschriebene und von SCOTT et al. (1995) validierte Methode, welche allerdings modifiziert wurde, um das Arbeiten mit einer Mikrotiterplatte zu ermöglichen. Dies hat zum einen den Vorteil, dass es möglich ist, die Serum-PG-Konzentration bei bis zu acht Tieren gleichzeitig zu bestimmen, des Weiteren wird hierdurch die Menge an benötigtem BCA Reagenz erheblich vermindert. Die Überprüfung auf Richtigkeit ergab, dass bei bekannter Pepsinogenkonzentration ein streng linearer Zusammenhang zwischen dieser und den Tyrosinspaltprodukten, welche photometrisch bestimmt werden, besteht. Es zeigte sich allerdings auch, dass die Resultate in UTyr bei bekannter Pepsinogenkonzentration deutlich unter denen lagen, welche von SCOTT et al. (1995) bei der Validierung der ursprünglichen Methode gefunden wurden. Die Ursache dieser Diskrepanz kann nicht befriedigend erklärt werden. Es wurde aber bereits von mehreren Autoren die Problematik beschrieben, dass unterschiedliche Methoden der indirekten Serum-PG-Bestimmung, aber auch die Resultate zwischen einzelnen Untersuchungsstellen, deutlich voneinander abweichen können und somit direkte Vergleiche zwischen den Resultaten unterschiedlicher Studien schwer sind (BERGHEN et al., 1987; SCOTT et al., 1995; SHAW et al., 1998; CHARLIER et al., 2010). Möglicherweise ist die Modifikation zu der von PAYNTER (1994) beschriebenen Methode für einen Teil der Abweichungen verantwortlich. Des Weiteren wurde im Rahmen der Untersuchungen festgestellt, dass bereits geringste Abweichungen von den vorgegebenen pH-Werten, bedingt beispielsweise durch ein nicht ordnungsgemäß kalibriertes pH-Meter, einen sehr großen Einfluss auf die Reaktionskinetik haben. Dies ist insbesondere bei der Herstellung der Substratlösung auf Vorrat zu beachten. Da es für keine der

beschriebenen Methoden der indirekten Pepsinogenbestimmung im Serum kommerziell erhältliche Qualitätskontrollen gibt (PAYNTER, 1994), scheint es daher sinnvoll, beim Anbruch einer neuen Charge Substratlösung die Richtigkeit der erhaltenen Ergebnisse anhand einer Reihe von Lösungen mit aufsteigenden Pepsinogenkonzentrationen zu überprüfen.

2.2. Resultate der Serumpepsinogenbestimmung

Die von allen Tieren unmittelbar vor der Euthanasie entnommenen Blutproben wurden nach der Etablierung der Testmethode auf den Pepsinogengehalt im Serum untersucht. Dabei wurden die Proben naturgemäß zu unterschiedlichen Tageszeiten gewonnen. Verschiedene Autoren haben aber bereits darauf hingewiesen, dass beim Wiederkäuer im Gegensatz zum Menschen und anderen monogastrischen Tieren die Serum-PG-Konzentration nur sehr geringe, nicht signifikante, tageszeitliche Schwankungen aufweist (OHWADA et al., 2002; KATARIA et al., 2008; FORBES et al., 2009).

Die Pepsinogenkonzentrationen in den Seren der beprobten Tiere waren über eine beträchtliche Spanne verteilt, befanden sich aber alle in dem Bereich, für den ein linearer Zusammenhang zwischen Pepsinogenkonzentration und Testresultat nachgewiesen worden war. Es wurde festgestellt, dass die Serum-PG-Konzentrationen von Tieren mit Labmagenläsionen signifikant höher waren als die von Tieren, an deren Labmagen keine Läsionen gefunden wurden.

2.2.1. Faktoren mit Einfluss auf die Serumpepsinogenkonzentration

Anhand der vorliegenden Resultate konnten zwei Hauptfaktoren ermittelt werden, welche die Höhe der Serum-PG-Konzentration wesentlich beeinflussen. Einerseits die Penetrationstiefe einer Läsion, andererseits bei ausreichender Penetrationstiefe aber auch die Größe der Läsion(en).

Nach Zuteilung der Tiere in Gruppen entsprechend dem gefundenen Läsionstyp (Erosionen, nicht-perforierende Geschwüre, perforierendes Geschwür) zeigte sich, dass sich lediglich die medianen Serum-PG-Konzentrationen von Tieren ohne Läsionen und solchen mit nicht-perforierenden Geschwüren signifikant unterschieden. Auch andere Autoren haben bereits darauf hingewiesen, dass bei Tieren, an deren Labmagen nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden, die Serum-PG-Konzentration höher war als bei Tieren mit unveränderter Labmagenschleimhaut, wenngleich die Resultate nicht in allen Fällen, wie in der

vorliegenden Untersuchung, statistisch signifikant waren (VÖRÖS et al., 1984; MESARIC, 2005; HAJIMOHAMMADI et al., 2010). Die mediane Serum-PG-Konzentration von Tieren mit Erosionen war zwar ebenfalls geringfügig höher als die von Tieren ohne Läsionen; der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Auffallend war die große Streuung der ermittelten Serum-PG-Konzentrationen in dieser Gruppe. Diese könnte zum Teil durch die bereits erwähnte Schwierigkeit bedingt sein, bei der makroskopischen Beurteilung von Erosionen und Ulzera oberflächliche, aber schon bis in die Submukosa reichende Veränderungen als Geschwür zu erkennen und von einer Erosion abzugrenzen (JOHANNSEN et al., 1989). Auch Tiere mit perforierendem Geschwür wiesen, wie dies auch FISCHER (2010) bei zwei Kälbern nachgewiesen hatte, keine signifikant erhöhten Serum-PG-Konzentrationen gegenüber Tieren ohne Läsionen auf. Auffallend war, dass die für diese Tiere ermittelten Serum-PG-Konzentrationen im Median fast identisch zu denen von Tieren ohne nachweisbare Läsionen waren.

Obwohl im Anschluss an die Bonferroni-Korrektur zwischen den medianen Serum-PG-Konzentrationen der Tiere mit Erosionen, und solchen mit nicht-perforierenden bzw. perforierenden Geschwüren keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren, so zeigten sich doch deutliche Unterschiede zwischen den ermittelten Werten in diesen drei Gruppen. Dies lässt den Schluss zu, dass die Penetrationstiefe einer Läsion die Serum-PG-Konzentration beeinflusst. Obwohl es über den Weg, über welchen das Pepsinogen in den Blutkreislauf gelangt, keine gesicherten Angaben gibt, deutet der Befund, dass es lediglich beim Vorhandensein von nicht-perforierenden Geschwüren zu einem signifikanten Anstieg der Serum-PG-Konzentration kommt, darauf hin, dass ein direkter Kontakt zwischen dem Blut- und Lymphgefäßsystem des Labmagens und dessen Lumen zu einer Steigerung der Resorption von Pepsinogen führt. In ähnlicher Weise haben bereits mehrere Autoren den Anstieg des Serum-PG-Gehalts durch Permeabilitätserhöhung der Gefäße bei parasitären Erkrankungen des Labmagens postuliert (HOLMES und MACLEAN, 1971; ARMOUR et al., 1979). Auch die Hypothese, dass Makrophagen, welche abgestorbene Hauptzellen beseitigen, zur Erhöhung des Serum-PG-Gehalts beitragen, könnte in diesem Fall von Bedeutung sein (SCOTT et al., 1999). Eine direkte Hypersekretion von Pepsinogen durch die Hauptzellen, wie sie durch Stoffwechselprodukte von *Ostertagia ostertagi*

nachgewiesen wurde, scheint dagegen im vorliegenden Fall eher unwahrscheinlich (MCKELLAR et al., 1986; MCKELLAR et al., 1990). Analog den Befunden einer früheren Untersuchung korrelierte in den Fällen, in denen nicht-perforierende Geschwüre gefunden wurden, die von diesen eingenommene Fläche mit der Höhe der Serum-PG-Konzentration (MESARIC, 2005). Entgegen den Befunden von MESARIC (2005) konnte aber kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Geschwüren und der Serum-PG-Konzentration nachgewiesen werden. Demnach scheint die Resorptionsrate umso höher zu sein je größer die von den Geschwüren freigelegte Fläche der *Tunica muscularis* ist, unabhängig von der Anzahl der Geschwüre. Die Hypothese, dass die Pepsinogene über freigelegte Blut- und Lymphgefäße in den Blutkreislauf gelangen, wobei auch Makrophagen eine Rolle spielen könnten, wird also auch durch diesen Befund bekräftigt (ANDERSON et al., 1966; HOLMES und MACLEAN, 1971; ARMOUR et al., 1979; SCOTT et al., 1999). Da es sich bei Erosionen lediglich um oberflächliche Defekte handelt, welche im Gegensatz zu Geschwüren die *Lamina muscularis mucosae* nicht durchdringen und somit keinen Kontakt zu größeren Blutgefäßen oder dem Lymphgefäßsystem haben, würde dies auch erklären, warum Tiere mit Erosionen im Median nur geringfügig höhere Serum-PG-Konzentrationen aufwiesen als Tiere ohne Veränderungen an der Labmagenschleimhaut.

Die Penetrationstiefe ebenso wie die Größe der Perforationsstelle einer Läsion scheinen auch im Falle der Perforation der Labmagenwand in ihrer gesamten Stärke eine Rolle zu spielen. Alle fünf Tiere mit perforierendem Geschwür wiesen dabei Serum-PG-Konzentrationen auf, wie sie auch bei Tieren ohne Läsionen an der Labmagenschleimhaut gefunden wurden. Über die Ursache dieses Befundes können naturgemäß nur Hypothesen aufgestellt werden. Eine Erklärung wäre, dass die Geschwindigkeit, mit der das Geschwür und die Perforation entstehen, so groß ist, dass die Serum-PG-Konzentration gar nicht erst ansteigt. Dem steht allerdings der Befund gegenüber, dass alle perforierenden Geschwüren von wallartig aufgeworfenen Rändern umgeben waren, welche als Zeichen der Chronizität des Geschwürs verstanden werden können (BARKER et al., 1993). Dass bei keinem dieser Tiere Serum-PG-Konzentrationen ermittelt wurden, wie sie bei Tieren mit nicht-perforierenden Geschwüren vorkamen, scheint daher auch die Hypothese zu unterstützen, dass die Halbwertszeit der Pepsinogene im Serum

kurz ist (ANDERSON et al., 1981; MOSTOFA und MC KELLAR, 1989; SCOTT et al., 1999). Eine weitere mögliche Erklärung für die erhobenen Befunde wäre, dass sich an der Labmagenschleimhaut nach erfolgter Perforation ein ähnliches Fließgleichgewicht zwischen der Pepsinogensekretion und -resorption einstellt wie es bei Tieren ohne Läsionen an der Labmagenschleimhaut besteht und dass das über die Perforationsstelle in die freie Bauchhöhle gelangte Pepsinogen von dort nicht in hohem Maße resorbiert wird.

2.3. Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren

Die Validität der Serumpepsinogenbestimmung als diagnostischer Test zum Nachweis von Labmagengeschwüren wurde nur im Falle von nicht-perforierenden Geschwüren evaluiert. Perforierende Geschwüre wurden hierbei aus mehreren Gründen nicht berücksichtigt. Zum einen lassen die Resultate der vorliegenden Untersuchung darauf schließen, dass in den Fällen, in denen ein perforierendes Geschwür vorliegt, keinerlei Erkenntnisgewinn durch die Bestimmung der Serum-PG-Konzentration zu erwarten ist. Des Weiteren sollte aber auch berücksichtigt werden, dass sich perforierende Geschwüre, wie von zahlreichen Autoren beschrieben, mit großer Sicherheit durch die klinische Untersuchung, spätestens aber im Rahmen einer diagnostischen Laparotomie nachweisen lassen (FOX, 1980; WHITLOCK, 1980; PALMER und WHITLOCK, 1984; SMITH et al., 1986; GUARD, 1997; HEIZER, 2007). Aus letzterem Grund sollte die Serumpepsinogenbestimmung, die sich, bedingt durch die langen Inkubationszeiten, durch eine lange Gesamttestdauer auszeichnet, bereits aus Gründen des Tierschutzes, zur Vermeidung eines längeren Leidens der betroffenen Tiere nicht als diagnostisches Mittel der ersten Wahl genutzt werden.

Die auf Basis der Untersuchungsergebnisse erstellte ROC-Kurve ergab bei einem Cut-Off Wert von 3,40 UTyr die größtmögliche Sensitivität bei gleichzeitig größtmöglicher Spezifität. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-PG-Konzentrationen über diesem Cut-Off Wert und dem Vorliegen von Labmagengeschwüren nachgewiesen. Der Wert von 3,40 UTyr liegt dabei deutlich unter dem von PAYNTER (1994) und MESARIC (2005) angegebenen Wert von 5,0 UTyr, bei dem mit Läsionen der Labmagenschleimhaut zu rechnen sein soll. In der vorliegenden Untersuchung wurden Werte über 5,0 UTyr allerdings lediglich bei drei Tieren nachgewiesen. Wie bereits erwähnt, könnte ein

Teil dieser Diskrepanzen auf die vorgenommenen Modifikationen an der von PAYNTER (1994) beschriebenen Methode zurückzuführen sein. Es besteht somit auch bei der hier angewandten Methodik die Problematik, dass sich die anhand der beschriebenen Methode ermittelten absoluten Serum-PG-Konzentrationen nicht ohne Weiteres mit denen anderer Untersuchungen vergleichen lassen (BERGHEN et al., 1987; SCOTT et al., 1995; SHAW et al., 1998; CHARLIER et al., 2010). Die auf Basis der Ergebnisse berechneten Werte für Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood ratio sowie positiven und insbesondere negativen prädiktiven Wert zeigen allerdings deutliche Ähnlichkeiten zu den von MESARIC (2005) ermittelten (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Ergebnisse von MESARIC (2005) und der Ergebnisse der eigenen Untersuchung zur Beurteilung der Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren

	MESARIC (2005)	Eigene Untersuchung
Tierzahl	126	54
Prävalenz	7 %	20 %
Cut-Off Wert	5,0 UTyr	3,4 UTyr
Positiver prädiktiver Wert	24 %	47 %
Negativer prädiktiver Wert	95 %	92 %
Sensitivität	71,4 %	72,7 %
Spezifität	72,3 %	79,1 %

3. Schlussfolgerung

Wie bereits von anderen Autoren berichtet, lassen auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung den Schluss zu, dass die Bestimmung der Serum-PG-Konzentration geeignet sein kann, den aktuellen Zustand der Labmagenschleimhaut zu beurteilen (HARVEY-WHITE et al., 1983; PLEBANI,

1993; MESARIC, 2005). Da es sich bei allen nicht-perforierenden Geschwüren um Typ I Geschwüre nach WHITLOCK (1980) handelte, können allerdings keine Aussagen bezüglich der Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Typ II Geschwüren getroffen werden. Inwiefern es zu Unterschieden der Serum-PG-Konzentration zwischen Tieren mit Typ III und Typ IV Geschwüren kommen könnte, kann anhand der vorliegenden Daten ebenfalls nicht beantwortet werden, da solche Geschwüre in keinem Fall gefunden wurden. Es wurde allerdings nachgewiesen, dass Tiere mit Typ I Geschwüren statistisch signifikant höhere Serum-PG-Konzentrationen aufweisen als Tiere, bei denen keine Läsionen nachgewiesen werden konnten. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Geschwüren und Serum-PG-Konzentrationen über 3,40 UTyr nachgewiesen. Zudem wurde eine Korrelation zwischen der von den Geschwüren eingenommenen Fläche und der Serum-PG-Konzentration nachgewiesen. Aus diesen Befunden kann man schließen, dass die Serumpepsinogenbestimmung trotz der nur mäßigen Sensitivität und Spezifität bei der Beantwortung der Frage nach dem Vorliegen von Typ I Geschwüren vor allem dazu geeignet sein kann, großflächige Läsionen nahezu auszuschließen. Insbesondere im Hinblick auf die beschränkten diagnostischen Möglichkeiten, nicht-perforierende und nicht stark blutende Labmagengeschwüre bei Kühen festzustellen, könnte die Serumpepsinogenbestimmung somit als komplementärer diagnostischer Test angewendet werden. Zu beachten ist allerdings, dass der parasitologische Status der beprobten Tiere bekannt sein muss, da auch bei boviner Ostertagiose mit einem Anstieg der Serum-PG-Konzentration zu rechnen ist (SCHILLHORN VAN VEEN, 1988). Zudem ist von verschiedenen Autoren berichtet worden, dass die Serum-PG-Konzentration bei anderen Erkrankungen des Labmagens, wie rechtsseitiger oder linksseitiger Labmagenverlagerung ansteigen kann (ZADNIK und MESARIC, 1999; HAJIMOHAMMADI et al., 2010). Ein Erkenntnisgewinn in der Diagnostik von Erosionen sowie Typ IV Geschwüren konnte anhand der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. Die wichtige Frage nach der Prognose beim Vorliegen von Typ I Labmagengeschwüren kann anhand der vorliegenden Daten naturgemäß nicht beantwortet werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

(G. Hansel, 2012)

Untersuchungen zur Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren bei Kühen

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von Labmagengeschwüren bei Kühen zu untersuchen. Es sollte die Möglichkeit geprüft werden, durch die Bestimmung der Serum-PG-Konzentration Rückschlüsse auf den aktuellen Zustand der Labmagenschleimhaut zur Zeit der Probennahme zu ziehen.

Zu diesem Zweck wurden die Labmägen von 59 zwischen zwei und 10,4 Jahre alten euthanasierten Klinikpatienten pathologisch-anatomisch untersucht und die Pepsinogenkonzentration in einer Serumprobe, welche aus einer unmittelbar vor der Euthanasie entnommenen Blutprobe gewonnen wurde, gemessen. Im Rahmen der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Labmägen wurden, in Fällen in denen Läsionen gefunden wurden, neben dem Läsionstyp (Narbe, Erosionen, nicht-perforierendes Geschwür, perforierendes Geschwür) auch deren Lokalisation sowie deren Anzahl ermittelt. Die von den Läsionen betroffene Fläche wurde im Anschluss an die Sektion computergestützt bestimmt. Die Messung der Serumpepsinogenkonzentration erfolgte anhand der von PAYNTER (1994) beschriebenen Methode, welche an das Arbeiten mit einer Mikrotiterplatte angepasst und anschließend validiert wurde.

Insgesamt konnten an 34 Labmägen (57,4 %) Läsionen gefunden werden. Es handelte sich dabei in 16 Fällen (27,12 %) um Erosionen, in 11 Fällen (18,64 %) um nicht-perforierende Geschwüre; in fünf Fällen (8,47 %) war je ein perforierendes Geschwür zu finden, sowie in zwei Fällen (3,39 %) Narben. Die Ergebnisse der Serumpepsinogenbestimmung ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,046$) zwischen der medianen Serumpepsinogenkonzentrationen der Tiere mit aktiven Läsionen an der Labmagenschleimhaut und der medianen Serumpepsinogenkonzentration der Tiere, bei denen keine Läsionen gefunden wurden. Es konnte gezeigt werden, dass

der Läsionstyp einen Einfluss auf die Serumpepsinogenkonzentration hat. So unterschieden sich lediglich die medianen Serumpepsinogenkonzentrationen der Tiere mit nicht-perforierenden Geschwüren und der Tiere ohne Läsionen signifikant voneinander ($p = 0,01$). Tiere mit nicht-perforierenden Geschwüren wiesen weiterhin eine höhere mediane Serumpepsinogenkonzentration auf als Tiere mit Erosionen und solche mit perforierendem Geschwür, allerdings waren die Unterschiede hierbei nicht signifikant ($p > 0,05$). Es konnte bei Tieren mit nicht-perforierenden Labmagengeschwüren zudem eine positive Korrelation zwischen der Serumpepsinogenkonzentration und der Fläche, welche von den Geschwüren betroffen war, ermittelt werden ($p = 0,04$). Die Untersuchung der Validität der Serumpepsinogenbestimmung zur Diagnostik von nicht-perforierenden Labmagengeschwüren ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen solcher Geschwüre und ermittelten Serumpepsinogenkonzentration über 3,40 UTyr ($p = 0,002$). Bei diesem Cut-Off Wert konnte für die angewandte Methode eine Sensitivität von 72,7 % sowie eine Spezifität von 79,1 % ermittelt werden.

Aufgrund der Resultate der vorliegenden Arbeit, könnte sich die Serumpepsinogenbestimmung vor allem dazu eignen, großflächige, nicht-perforierende Labmagengeschwüre nahezu auszuschließen. Die gewonnenen Daten zeigten zudem, dass durch die Ermittlung der Serumpepsinogenkonzentration kein Erkenntnisgewinn in der Diagnostik von perforierenden Labmagengeschwüren zu erwarten ist.

VII. SUMMARY

(G. Hansel, 2012)

Analysis of the Validity of Serum Pepsinogen Determination for the Diagnosis of Abomasal Ulcers in Cows

The goal of the present study was to examine the validity of serum pepsinogen determination for the diagnosis of abomasal ulcers in cows. The possibility was to be tested whether the determination of serum PG concentration could be used to draw conclusions about the condition of the abomasal mucous membrane at the moment of sampling.

To this purpose the abomasa of 59 euthanized clinical patients aged between two and 10.4 years were subjected to pathological-anatomical examination and the pepsinogen concentration in serum samples obtained from blood samples collected right before euthanasia was measured. Within the framework of the pathological-anatomical examination of the abomasa, in cases where lesions were found, the types of lesions (scars, erosions, non-perforating ulcers, perforating ulcers) as well as their localization and number were assessed. Computer-aided determination of the surface of the mucous membrane affected by lesions was effected after post-mortem examination. The measurement of serum pepsinogen concentrations was carried out using the method described by PAYNTER (1994), which was adapted to work with a microtitre plate and was subsequently validated.

Lesions were found in a total of 34 abomasa (57.4 %). There were 16 cases (27.12 %) of erosions and 11 cases (18.64 %) of non-perforating ulcers; in five cases (8.47 %) perforating ulcers were found and in two cases (3.39 %) there were scars. The results of the serum pepsinogen determination revealed a statistically significant difference ($p = 0.046$) between the median serum pepsinogen concentration in animals with active lesions on the abomasal mucous membrane and the median serum pepsinogen concentration in animals in which no lesions were found. It was possible to show that the type of lesion influences the serum pepsinogen concentration, so that the only significant difference was the one

between the median serum pepsinogen concentration in animals with non-perforating ulcers and that in animals without lesions ($p = 0.01$). Moreover, animals with non-perforating ulcers had higher median serum pepsinogen concentrations than animals with erosions or perforating ulcers, though in those cases the differences were not significant ($p > 0.05$). In the animals with non-perforating ulcers, it was possible, furthermore, to establish a positive correlation between the serum pepsinogen concentrations and the surface of the mucous membrane affected by these lesions ($p = 0.04$). The examination of the validity of serum pepsinogen determination for the diagnosis of non-perforating ulcers revealed a statistically significant connection between the presence of such ulcers and serum pepsinogen concentrations higher than 3.40 UTyr ($p = 0.002$). At this cut-off value it was possible to establish, within the framework of the method used, a sensitivity of 72.7 % and a specificity of 79.1 %.

The results of the present study suggest that serum pepsinogen determination could be suitable above all for the virtual exclusion of large non-perforating ulcers. The collected data show furthermore that determination of serum pepsinogen concentration cannot be expected to be a helpful in the diagnosis of perforating abomasal ulcers.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Abouzeid, N.Z., Sakuta, E., Kawai, T., Takahashi, T., Gotoh, A., Takehana, K., Oetzel, G.R., Oikawa, S., 2008, Assessment of serum pepsinogen and other biochemical parameters in dairy cows with displaced abomasum or abomasal volvulus before and after operation. *Journal of Rakuno Gakuen University Natural Science* 32, 161-167.
- Al Janabi, J., Tang, J., Hartsuck, J.A., 1972, Kinetics and mechanism of pepsinogen activation. *J. Biol. Chem.* 247, 4628-4632.
- Anderson, N., Armour, J., Jarrett, W.F.H., Jennings, F.W., Ritchie, J.S.D., Urquhart, G.M., 1965, A field study of parasitic gastritis in cattle. *Vet. Rec.* 77, 1196-1204.
- Anderson, N., Hansky, J., Titchen, D.A., 1981, Effects of *Ostertagia Circumscripta* infections on plasma gastrin in sheep. *Parasitology* 82, 401-410.
- Andren, A., 1992, Production of prochymosin, pepsinogen and progastricsin, and their cellular and intracellular localization in bovine abomasal mucosa. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 210, 59-64.
- Andren, A., Bjorck, L., Claesson, O., 1982, Immunohistochemical studies on the development of prochymosin-containing and pepsinogen-containing cells in bovine abomasal mucosa. *J. Physiol.-London* 327, 247-254.
- Anson, M.L., Mirsky, A.E., 1932, The estimation of pepsin with hemoglobin. *J. Gen. Physiol.* 16, 59-63.
- Armour, J., Bairden, K., Duncan, J.L., Jennings, F.W., Parkins, J.J., 1979, Observations on ostertagiasis in young cattle over 2 grazing seasons with special reference to plasma pepsinogen levels. *Vet. Rec.* 105, 500-503.
- Aukema, J.J., Breukink, H.J., 1974, Abomasal ulcer in adult cattle with fatal haemorrhage. *Cornell Vet.* 64, 303-317.
- Banga-Mboko, H., Godeau, J.M., Drion, P.V., El Amiri, B., Drion, V., Perenyi, Z., Sousa, N.M., Beckers, J.F., 2002, Evaluation de l'utilisation du pepsinogène sanguin comme biomarqueur de l'intégrité de la muqueuse

- gastrique chez le porc. 1. Historique, physiopathologie de la muqueuse gastrique et différentes formes de pepsinogènes. *Ann. Med. Vet.* 146, 339-346.
- Banga-Mboko, H., Godeau, J.M., Drion, P.V., Sidikou, I.D., Remy, B., Beckers, J.F., 2003, Evaluation de l'utilisation du pepsinogène sanguin comme biomarqueur de l'intégrité de la muqueuse gastrique chez le porc. 2. Méthodes de dosage et intérêt en pathologie porcine. *Ann. Med. Vet.* 147, 95-104.
- Barker, I.K., Van Dreumel A.A., Palmer N., 1993, The Stomach and the Abomasum. In: Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N.C.B. (Hrsg.) *Pathology of Domestic Animals*, Vol. 2, 4. Auflage, Academic Press, San Diego, California, pp. 65-72.
- Berghen, P., Dorny, P., Vercruysse, J., 1987, Evaluation of a simplified blood pepsinogen assay. *Am. J. Vet. Res.* 48, 664-669.
- Braun, U., 2006, Labmagengeschwür. In: Dirksen, G., Gründer, H.-D., Stöber, M. (Hrsg.) *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, 5. Auflage, Parey Buchverlag im MVS Medizinverlag Stuttgart GmbH & Co. KG, Stuttgart, pp. 500-506.
- Braun, U., Anliker, H., Corboz, L., Ossent, P., 1997, Untersuchungen über das Vorkommen von spiralförmigen Bakterien im Labmagen des Rindes. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 139, 507-516.
- Braun, U., Bretscher, R., Gerber, D., 1991a, Bleeding abomasal ulcers in dairy cows. *Vet. Rec.* 129, 279-284.
- Braun, U., Eicher, R., Ehrensperger, F., 1991b, Type 1 abomasal ulcers in dairy cattle. *J. Vet. Med. A* 38, 357-366.
- Cable, C.S., Rebhun, W.C., Fubini, S.L., Erb, H.N., Ducharme, N.G., 1998, Concurrent abomasal displacement and perforating ulceration in cattle: 21 cases (1985-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212, 1442-1445.
- Charlier, J., Demeler, J., Hoglund, J., von Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., Vercruysse, J., 2010, *Ostertagia ostertagi* in first-season grazing cattle in Belgium, Germany and Sweden: General levels of infection and related

- management practices. *Veterinary Parasitology* 171, 91-98.
- Chow, R.B., Kassell, B., 1968, Bovine pepsinogen and pepsin I: Isolation, purification and some properties of pepsinogen. *J. Biol. Chem.* 243, 1718-1724.
- Cybulski, W., Andren, A., 1990, Immunohistochemical studies on the development of cells containing progastricin (minor pepsinogen) in comparison to prochymosin and pepsinogen in bovine abomasal mucosa. *Anat. Rec.* 227, 458-463.
- Davenport, H.W., 1976, Physiological parameters of the gastric mucosal barrier. *American Journal of Digestive Diseases* 21, 141-143.
- Defizé, J., Meuwissen, S.G.M., 1987, Pepsinogens - An update on biochemical, physiological and clinical aspects. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 6, 493-508.
- Defizé, J., Pals, G., Frants, R.R., Westerveld, B.D., Meuwissen, S.G.M., Erkişson, A.W., 1984, Pepsinogen synthesis and secretion in isolated gastric glands. *J. Clin. Pathol.* 37, 531-536.
- Dimario, F., Plebani, M., Delfavero, G., Vianello, F., Farini, R., Perobelli, L., Piccoli, A., Naccarato, R., Burlina, A., 1983, Circadian-rhythm of serum pepsinogen group-I (PG I). *Clin. Biochem.* 16, A28-A28.
- Dirksen, G., Doll, K., Einhellig, J., Seitz, A., Rademacher, G., Breitner, W., Klee, W., 1997, Labmagengeschwüre beim Kalb: klinische Untersuchungen und Erfahrungen. *Tierärztl. Prax.* 25, 318-328.
- Dorny, P., Vercruysse, J., 1998, Evaluation of a micro method for the routine determination of serum pepsinogen in cattle. *Res. Vet. Sci.* 65, 259-262.
- Fischer, J. 2010. Einfluss einer Inhalationsnarkose, Injektionsanästhesie und hohen Epiduralanästhesie auf die postoperative Entwicklung von Kälbern, *Vet.-Med. Diss.*, Giessen.
- Forbes, A.B., Warren, M., Upjohn, M., Jackson, B., Jones, J., Charlier, J., Fox, M.T., 2009, Associations between blood gastrin, ghrelin, leptin, pepsinogen and *Ostertagia ostertagi* antibody concentrations and voluntary feed intake in calves exposed to a trickle infection with *O. ostertagi*.

Veterinary Parasitology 162, 295-305.

Fox, F.H., 1980, The oesophagus, stomach, intestine and peritoneum. In: Amstutz, H.E. (Hrsg.) Bovine Medicine and Surgery, Vol. 2. American Vet. Publications Inc., pp. 667-668.

Fox, M.T., Gerrelli, D., Shivalkar, P., Jacobs, D.E., 1989, Effect of omeprazole treatment on feed-intake and blood gastrin and pepsinogen levels in the calf. Res. Vet. Sci. 46, 280-282.

Gelberg, H.B., 2009, Verdauungsorgane, In: McGavin, M.D., Zachery, J.F. (Hrsg.) Pathologie der Haustiere. Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie, 1. Auflage, Elsevier GmbH, München, pp. 312-314.

Gomes, M.A., Lima, W.D., Pesquero, J.L., 1994, A new method for bovine pepsinogen purification - Preparation of a specific antibody. J. Immunoass. 15, 157-170.

Gritti, I., Banfi, G., Roi, G.S., 2000, Pepsinogens: Physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. Pharmacol. Res. 41, 265-281.

Gruber, A.D., 2007, Verdauungstrakt In: Baumgärtner, W. (Hrsg.) Pathohistologie für die Tiermedizin, 1. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, p. 150.

Guard, C., 1997, Abomasal ulcers, In: Smith, B.P. (Hrsg.) Large Animal Internal Medicine, 2. Auflage, pp. 874-876.

Hajimohammadi, A., Badiei, K., Mostaghni, K., Pourjafar, M., 2010, Serum pepsinogen level and abomasal ulcerations in experimental abomasal displacement in sheep. Vet. Med. 55, 311-317.

Harboe, M., Andersen, P.M., Foltmann, B., Kay, J., Kassell, B., 1974, Activation of bovine pepsinogen - Sequence of peptides released, identification of a pepsin inhibitor. J. Biol. Chem. 249, 4487-4494.

Harvey-White, J.D., Allen, E.H., 1982, Method for determining serum pepsinogen concentration, using pepsin standards and ultraviolet absorbance. Am. J. Vet. Res. 43, 1317-1320.

Harvey-White, J.D., Smith, J.P., Parbuoni, E., Allen, E.H., 1983, Reference serum pepsinogen concentrations in dairy cattle. Am. J. Vet. Res. 44, 115-117.

- Heizer, C.K.A. 2007. Prospektive Untersuchungen zur klinischen Symptomatik bei Kühen mit generalisierter Peritonitis infolge eines in die Bauchhöhle durchgebrochenen Labmagengeschwürs, Vet.-med. Diss., München.
- Hemmingsen, I.B., 1966, Erosiones et ulcera abomasi bovis. Nord. Vet. Med. 18, 354-365.
- Hemmingsen, I.B., 1967, Ulcus perforans abomasi bovis. Nord. Vet. Med. 19, 17-30.
- Hersey, S.J., Norris, S.H., Gibert, A.J., 1984, Cellular control of pepsinogen secretion, Annu. Rev. Physiol. 46, 393-402.
- Hirschowitz, B.I., 1967, Control of pepsinogen secretion. Ann. NY Acad. Sci. 140, 709-723.
- Hirschowitz, B.I., 1985, An update on histamine receptors and the gastrointestinal tract. Dig. Dis. Sci. 30, 998-1004.
- Hirschowitz, B.I., 1991, Control of pepsinogen secretion. Curr. Opin. Gastroenterol. 7, 863-869.
- Holmes, P.H., MacLean, J.M., 1971, Pathophysiology of ovine ostertagiasis - A study of changes in plasma protein metabolism following single infection. Res. Vet. Sci. 12, 265-271.
- Huang, S.C., Miki, K., Furihata, C., Ichinose, M., Shimizu, A., Oka, H., 1988, Enzyme-linked immunosorbent assays for serum pepsinogen-I and pepsinogen-II using monoclonal-antibodies - With data on peptic-ulcer and gastric-cancer. Clin. Chim. Acta 175, 37-50.
- Huang, S.C., Miki, K., Hirano, K., Hayashi, Y., Furihata, C., Shimizu, A., Ichinose, M., Oka, H., Matsushima, T., Takahashi, K., 1987, Enzyme-linked immunosorbent-assay of serum pepsinogen-I. Clin. Chim. Acta 162, 85-96.
- Ichinose, M., Miki, K., Furihata, C., Kageyama, T., Hayashi, R., Niwa, H., Oka, H., Matsushima, T., Takahashi, K., 1982a, Radioimmunoassay of serum group-I and group-II pepsinogen in normal controls and patients with various disorders. Clin. Chim. Acta 126, 183-191.

- Ichinose, M., Miki, K., Furihata, C., Kageyama, T., Niwa, H., Oka, H., Oda, T., Matsushima, T., Takahashi, K., 1982b, Radioimmunoassay of group-II pepsinogen in human serum. *Clin. Chim. Acta* 122, 61-69.
- Jensen, R., Pierson, R.E., Braddy, P.M., Saari, D.A., Benitez, A., Lauerman, L.H., Horton, D.P., McChesney, A.E., 1976, Fatal abomasal ulcers in yearling feedlot cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 169, 524-526.
- Jensen, R., Spraker, T.R., Glock, R.D., Jones, R.L., Collins, J.K., Flack, D.E., Kerschen, R., Hoff, R.L., 1992, Abomasal erosions in feedlot cattle. *Am. J. Vet. Res.* 53, 110-115.
- Johannsen, U., Arnold, P., Sachsenweger, O., 1989, Untersuchungen zum Vorkommen von Labmagengeschwüren bei Rindern. *Mn.heft. Vet. med.* 44, 1-5.
- Jørgensen, R.J., Henriksen, S.A., Sejrsen, K., Nansen, P., 1976, Serum pepsinogen analysis and its relation to bovine ostertagiasis. *Nord. Vet. Med.* 28, 210-216.
- Kageyama, T., 2002, Pepsinogens, progastricsins, and prochymosins: structure, function, evolution, and development. *Cell. Mol. Life Sci.* 59, 288-306.
- Kataria, N., Kataria, A.K., Gahlot, A.K., 2008, Use of plasma gastrin and pepsinogen levels as diagnostic markers of abomasal dysfunction in marwari sheep of arid tract. *Slov. Vet. Res.* 45, 121-126.
- Kerboeuf, D., Koch, C., Le Drean, E., Lacourt, A., 2002, Méthode simplifiée de mesure de la concentration en pepsinogène dans le sérum. *Rev. Med. Vet.* 153, 707-712.
- Koelz, H.R., Hersey, S.J., Sachs, G., Chew, C.S., 1982, Pepsinogen release from isolated gastric glands. *Am. J. Physiol.* 243, G218-G225.
- Lacy, E.R., Morris, G.P., Cohen, M.M., 1993, Rapid repair of the surface epithelium in human gastric mucosa after acute superficial injury. *J. Clin. Gastroenterol.* 17, S125-S135.
- Lanas, A.I., Anderson, J.W., Uemura, N., Hirschowitz, B.I., 1994, Effects of cholinergic, histaminergic and peptidergic stimulation on pepsinogen secretion by isolated human peptic cells. *Scand. J. Gastroenterol.* 29,

678-683.

Langley, J.N., 1881, On the histology and physiology of pepsin-forming glands. Phil. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B 172, 664-711.

Langley, J.N., 1986, Pepsinogen and Pepsin. J. Physiol. 7, 371-415.

Lorch, A., Rademacher, G., 2001, Pathologisch-anatomische Befunde bei Kälbern mit perforierendem Labmagengeschwür. Tierärztl. Umsch. 56, 572-581.

Lorch, A., Rademacher, G., 2005, Klinische Befunde, Therapie und Verlauf bei einer Kuh mit blutendem Labmagengeschwür. Tierärztl. Umsch. 60, 402-406.

Matsusako, K., Itoh, M., Yokochi, K., Miyamoto, T., Joh, T., Takeuchi, T., Moriyama, A., Kato, T., Tanaka, R., 1987, An enzyme-immunoassay for Pepsinogen-II (PGII) - Chronological changes in serum PG-II concentrations. Clin. Chim. Acta 169, 239-247.

McKellar, Q., Duncan, J.L., Armour, J., McWilliam, P., 1986, Response to transplanted adult *Ostertagia ostertagi* in calves. Res. Vet. Sci. 40, 367-371.

McKellar, Q.A., Mostofa, M., Eckersall, P.D., 1990, Stimulated pepsinogen secretion from dispersed abomasal glands exposed to *Ostertagia* species secretion. Res. Vet. Sci. 48, 6-11.

Meitner, P.A., Kassell, B., 1971, Bovine pepsinogens and pepsins - A series of zymogens and enzymes that differ in organic phosphate content. Biochem. J. 121, 249-256.

Mesaric, M., 2005, Role of serum pepsinogen in detecting cows with abomasal ulcer. Veterinarski Arhiv 75, 111-118.

Mesaric, M., Zadnik, T., Klinkon, M., 2002, Comparison of serum pepsinogen activity between enzootic bovine leukosis (EBL) positive beef cattle and cows with abomasal ulcers. Slov. Vet. Res. 39, 231-236.

Michel, J.F., Lancaster, M.B., Hong, C., Berrett, S., 1978, Plasma pepsinogen levels in some experimental infections of *Ostertagia ostertagi* in cattle. Vet. Rec. 103, 370-373.

- Moss, G.P., 2011, Enzyme Nomenclature, Recommendations of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology on the Nomenclature and Classification of Enzymes by the Reactions they Catalyse.
URL <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>
- Mostofa, M., McKellar, Q.A., 1989, Effect of an antimuscarinic drug on the plasma pepsinogen activity of sheep infected with *Ostertagia circumscripta*. Res. Vet. Sci. 47, 208-211.
- Munoz, R., Garcia, J.L., Carrascosa, A.V., Gonzalez, R., 2004, Cloning of the authentic bovine gene encoding pepsinogen A and its expression in microbial cells. Appl. Environ. Microbiol. 70, 2588-2595.
- Murray, M., 1969, Structural changes in bovine ostertagiasis associated with increased permeability of the bowel wall to macromolecules. Gastroenterology 56, 763-772.
- Nappert, G., Vrins, A., Beauregard, M., Vermette, L., Lariviere, N., 1990, Radioimmunoassay of serum pepsinogen in relation to gastric (pars-oesophagea) ulceration in swine herds. Can. J. Vet. Res. 54, 390-393.
- Navetat, H., 1987, Das Labmagengeschwür beim Kalb. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 94, 282-284.
- Ohwada, S., Oikawa, S., Mori, F., Koiwa, M., Nitani, A., Kurosawa, T., Satoh, H., 2002, Serum pepsinogen concentrations in healthy cows and their diagnostic significance with abomasal diseases. Journal of Rakuno Gakuen University Natural Science 26, 289-293.
- Palmer, J.E., Whitlock, R.H., 1983, Bleeding abomasal ulcers in adult dairy cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. 183, 448-451.
- Palmer, J.E., Whitlock, R.H., 1984, Perforated abomasal ulcers in adult dairy cows. J. Am. Vet. Med. Assoc. 184, 171-174.
- Paynter, D.I. 1994. Pepsinogen activity, determination in serum and plasma. In Australian Standard Diagnostic Techniques for Animal Diseases, pp. 1-4.
- Petzinger, E., 2002, Pharmakologie des Magens, In: Frey, H.H., Löscher, W. (Hrsg.) Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die

- Veterinärmedizin, 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, pp. 228-244.
- Pitt, S.R., Fox, M.T., Gerrelli, D., Jacobs, D.E., 1988, Blood gastrin and pepsinogen responses to subclinical infection with *Ostertagia ostertagi* in adult dairy cattle. *Res. Vet. Sci.* 45, 130-131.
- Plebani, M., 1993, Pepsinogens in health and disease. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 30, 273-328.
- Pope, D.C., Bennett, J.B., 1961, Abomasal ulceration in a Jersey cow. *Can. Vet. J.* 2, 189-191.
- Rademacher, G., Lorch, A., 1999, Labmagenruptur beim Rind. *Tierärztl. Umsch.* 54, 127-133.
- Radostits, O.M., Blood, D.C., Gay, C.G., 1994, Abomasal ulcers of cattle. In: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*, 8th Ed., pp. 304-307.
- R Development Core Team, 2011, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>
- Richter, C., Tanaka, T., Yada, R.Y., 1998, Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin. *Biochem. J.* 335, 481-490.
- Samloff, I.M., Liebman, W.M., 1974, Radioimmunoassay of group-I pepsinogens in serum. *Gastroenterology* 66, 494-502.
- Schillhorn Van Veen, T.W., 1988, Evaluation of abomasal enzyme and hormone levels in the diagnosis of *Ostertagiasis*. *Veterinary Parasitology* 27, 139-150.
- Schwarz, K., 1910, Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. *Beiträge zur Klinischen Chirurgie* 67, 96-128.
- Scott, I., Dick, A., Irvine, J., Stear, M.J., McKellar, Q.A., 1999, The distribution of pepsinogen within the abomasa of cattle and sheep infected with *Ostertagia* spp. and sheep infected with *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology* 82, 145-159.

- Scott, I., Stear, M.J., McKellar, Q.A., 1995, Comparison of 4 methods for the determination of plasma pepsinogen concentration. *Res. Vet. Sci.* 59, 234-237.
- Selman, L.E., Armour, J., Jennings, F.W., Reid, J.F.S., 1977, Interpretation of plasma pepsinogen test. *Vet. Rec.* 100, 249-250.
- Shaw, D.J., Vercruysse, J., Claerebout, E., Dorny, P., 1998, Gastrointestinal nematode infections of first-grazing season calves in western Europe: general patterns and the effect of chemoprophylaxis. *Veterinary Parasitology* 75, 115-131.
- Sidikou, I.D., Remy, B., Beckers, J.F., 2005a, Development of a Radioimmunoassay for Bovine Pepsinogen A. *Revue Élev. Méd. vét. Pays trop.* 58, 229-235.
- Sidikou, I.D., Remy, B., Hornick, J.L., Losson, B., Duquesnoy, N., Yenikoye, A., Beckers, J.F., 2005b, Le pepsinogène et la prochymosine des bovins: connaissances actuelles, applications et perspectives dans la stratégie de lutte contre les verminoses gastrointestinales. *Ann. Méd. Vét.* 149, 213-228.
- Smith, D.F., Munson, L., Erb, H.N., 1983, Abomasal ulcer disease in adult dairy cattle. *Cornell Vet.* 73, 213-224.
- Smith, D.F., Munson, L., Erb, H.N., 1986, Predictive values for clinical signs of abomasal ulcer disease in adult dairy cattle. *Prev. Vet. Med.* 3, 573-580.
- Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., Ruaux, C.G., Williams, D.A., 2003, Serum concentrations of pepsinogen A in healthy dogs after food deprivation and after feeding. *Am. J. Vet. Res.* 64, 1146-1150.
- Szabo, S., 1991, Mechanisms of gastric mucosal injury and protection. *J. Clin. Gastroenterol.* 13, S21-S34.
- Ten Kate, R.W., Pals, G., Pronk, J.C., Bank, R.A., Eriksson, A.W., Donker, A.J.M., Meuwissen, S.G.M., 1988, Renal Handling of Pepsinogen A and C, *Man. Clinical Science (London)* 75, 649-654.
- Thode Jensen, P., 1977, Simple method for determination of pepsinogen in bovine serum and plasma. *Acta Vet. Scand.* 18, 10-14.

- Tress, U. 2004. Das Pepsinogen bei der Katze. Reinigung und Teilcharakterisierung, sowie Entwicklung und Validierung eines Radioimmunassays zur Quantifizierung der Serum-Pepsinogenkonzentration und deren potentielle klinische Bedeutung, Vet.-Med. Diss., Hannover.
- Vörös, K., Meyer, C., Stöber, M., 1984, Pepsinogenaktivität von Serum und Harn sowie Pepsinaktivität des Labmagensaftes labmagengesunder und nicht-parasitär labmagenkranker Rinder. Zbl. Vet. Med. A 31, 182-192.
- Waldum, H.L., Straume, B.K., Burhol, P.G., 1979, Radioimmunoassay of group-I pepsinogens (PGI) and the effect of food on serum-PG-I. Scand. J. Gastroenterol. 14, 241-247.
- Wallace, J.L., 2008, Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? Physiol. Rev. 88, 1547-1565.
- Wallace, J.L., Granger, D.N., 1996, The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. FASEB J. 10, 731-740.
- Whitlock, R.H., 1980, Bovine stomach diseases. In: Anderson, N.V. (Ed.) Veterinary Gastroenterology. pp. 425-428.
- Zadnik, T., Mesaric, M., 1999, Fecal blood levels and serum proenzyme pepsinogen activity of dairy cows with abomasal displacement. Israel Journal of Veterinary Medicine 54, 61-65.
- Zauscher, T.R.E.B. 2007. Prospektive Untersuchungen zu pathologisch-anatomischen Befunden bei Kühen mit perforierendem Labmagengeschwür, Vet.-med. Diss., München.

IX. ANHANG

ANHANG I

Sektionsbefunde:

Kliniknummer: **Todesdatum:**

Sektionsdatum:

Autolysegrad des Tieres:

Bauchfell:

Farbe:

Oberflächenbeschaffenheit:

Auflagerungen:

Bauchhöhle:

Flüssigkeit: **Menge:**
.....

Geruch: O neutral

O jauchig

O faulig

Beimengungen (Fibrin, Futterpartikel, Blutkoagel):

Verklebungen/Verwachsungen:

Entzündungstyp: O lokalisiert O generalisiert

O fibrinös O jauchig O jauchig-fibrinös

Labmagen:

Lage: O normalanatomisch O LMV

Serosa: O feucht, glatt, glänzend

O abweichend:

.....

.....

Verklebungen/Verwachsungen:

Eröffnung: O Kleine Kurvatur

O Anders:

Inhalt: *Menge:*

Farbe:

Konsistenz:

Labmagenschleimhaut:

Schleimhautfarbe: O obB O ggr. gerötet

O mgr. gerötet

O hgr. gerötet

Schleimhautödem: O Nein O ggr. O mgr. O hgr.

<u>Corpus:</u>	<i>Verändert:</i>	O Ja	O Nein
	<i>Anzahl der Veränderungen:</i>	O < 25 →	O > 25
	<i>Typ:</i>	O Erosion	O Narbe
		O Ulkus	
			O Typ I
			O Typ II
			O Typ III
			O Typ IV
	<i>Morphologie:</i>	Einsenkung: O ggr.	O mgr. O hgr.
		Ränder: O Scharf	O Wallartig
		BGW Zubildung: O Ja	O Nein
		Farbe des Grundes:	
		Auflagerungen:	

<u>Pylorus:</u>	<i>Verändert:</i>	O Ja	O Nein
	<i>Anzahl der Veränderungen:</i>	O < 25 →	O > 25
	<i>Typ:</i>	O Erosion	O Narbe
		O Ulkus	
			O Typ I
			O Typ II
			O Typ III
			O Typ IV
	<i>Morphologie:</i>	Einsenkung: O ggr.	O mgr. O hgr.
		Ränder: O Scharf	O Wallartig
		BGW Zubildung: O Ja	O Nein
		Farbe des Grundes:	
		Auflagerungen:	

Torus:

Verändert:

O Ja

O Nein

Anzahl der Veränderungen: $0 < 25 \rightarrow \dots\dots\dots$

0 > 25

Typ:

O Erosion

O Narbe

O Ulkus

O Typ I

O Typ II

O Typ III

O Typ IV

Morphologie:

Einsenkung: 0 ggr.

0 mgr.

0 hgr.

Ränder: O Scharf

O Wallartig

BGW Zubildung:

O Ja

O Nein

Farbe des Grundes:

Auflagerungen:

ANHANG II**SERUMPEPSINOGENBESTIMMUNG (MODIFIZIERTE
METHODE NACH PAYNTER (1994))****1. Herstellung der Reagenten****1.1. Pepsinogensubstrat**

- 3,2 g BSA und 1 g Glycin auf dem Magnetrührer zu 90 ml Reinstwasser hinzufügen.
- Mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,6 einstellen.
- Mit Reinstwasser auf ein Endvolumen von 100 ml auffüllen (nötigenfalls den pH-Wert erneut auf 1,6 einstellen).

Das Gesamtvolumen kann in Aliquots aufbewahrt werden, welche bei – 20 °C mehrere Monate stabil sind.

1.2. 2 %-ige Perchlorsäure

10 ml 70 %-ige Perchlorsäure zu 490 ml Reinstwasser hinzufügen.

Bei Raumtemperatur mehrere Monate stabil.

1.3. 10 %-ige Perchlorsäure

50 ml 70 %-ige Perchlorsäure zu 450 ml Reinstwasser hinzufügen.

Bei Raumtemperatur mehrere Monate stabil.

1.4. Tyrosinstandards

Zur Herstellung des Primärstandards 181 mg Tyrosin zu 2 %-iger Perchlorsäure hinzufügen. Das Endvolumen beträgt 100 ml. Der Primärstandard (Standardlösung 8) entspricht 55,25 UTyr (10,0 mmol/l Tyrosin).

Herstellung der weiteren Standardlösungen:

Standardlösung 7: 5,4 ml Primärstandard + 4,6 ml 2 %-ige Perchlorsäure
(5,4 mmol/l Tyrosin = 30 UTyr)

Standardlösung 6: 3,6 ml Primärstandard + 6,4 ml 2 %-ige Perchlorsäure
(3,6 mmol/l Tyrosin = 20 UTyr)

Standardlösung 5: 2,7 ml Primärstandard + 7,3 ml 2 %-ige Perchlorsäure
(2,7 mmol/l = 15 UTyr)

Standardlösung 4: 1,8 ml Primärstandard + 8,2 ml 2 %-ige Perchlorsäure
(1,8 mmol/l Tyrosin = 10 UTyr)

Standardlösung 3: 0,9 ml Primärstandard + 9,1 ml 2 %-ige Perchlorsäure
(0,9 mmol/l Tyrosin = 5 UTyr)

Standardlösung 2: 0,45 ml Primärstandard + 9,55 ml 2 %-ige Perchlorsäure
(0,45 mmol/l Tyrosin = 2,5 UTyr)

Standardlösung 1: 0 ml Primärstandard + 10 ml 2 %-ige Perchlorsäure (0 mmol/l
Tyrosin = 0 UTyr)

Mehrere Monate stabil bei + 4 °C.

1.5. Pierce BCA Proteinreagenz

Herstellung nach Anleitung des Herstellers.

2. Testdurchführung

2.1. Inkubation

Von jeder Standardlösung werden je 50 µl in zwei 1,4 ml Teströhrchen pipettiert, von der Serumprobe werden je 50 µl in sechs Teströhrchen pipettiert, von denen drei mit der Probennummer und dem Buchstaben „L“ (Leerwert) sowie drei mit der Probennummer und dem Buchstaben „P“ (Probe) beschriftet werden. Allen Teströhrchen werden anschließend 75 µl Pepsinogensubstrat hinzugefügt. Die Röhrchen werden verschlossen, auf dem Schüttler gemischt und anschließend bei 37 °C im Inkubator inkubiert.

Nach 30 min werden den Teströhrchen mit den Standardlösungen sowie den drei Teströhrchen je Probe welche durch ein „L“ gekennzeichnet sind 250 µl 10 %-ige Perchlorsäure hinzugefügt. Alle Teströhrchen werden anschließend für weitere 3 h bei 37 °C im Inkubator inkubiert. Nach Ablauf dieser Zeit werden den verbleibenden drei Teströhrchen je Probe, welche durch ein „P“ gekennzeichnet sind, ebenfalls 250 µl 10 %-ige Perchlorsäure hinzugefügt.

Alle Röhrchen werden anschliessend bei 4 °C für 10 min und 10000 g zentrifugiert.

2.2. Farbreaktion

In die Vertiefungen A1-H1 sowie A2-H2 einer Mikrotiterplatte werden je 25 µl des Überstandes aus den Teströhrchen mit den Standardlösungen 1-8 überführt. In die Vertiefungen A3-A5, B3-B5, C3-C5, usw. werden je 25 µl des Überstandes aus den Teströhrchen mit den Serumproben, welche mit einem „L“ gekennzeichnet sind, überführt. In die Vertiefungen A6-A8, B6-B8, C6-C8, usw. werden je 25 µl des Überstandes aus den Teströhrchen mit den Serumproben, welche mit dem Buchstaben „P“ gekennzeichnet sind, überführt. Anschließend werden mit einer 8-Kanal-Pipette je 200 µl Pierce BCA Proteinreagenz in die Vertiefungen pipettiert. Die Platte wird dicht verschlossen und im Wasserbad bei 37 °C unter leichtem Schütteln 30 min inkubiert. Nach Ablauf dieser Zeit wird die Platte während 20 min unter leichtem Schütteln auf Raumtemperatur abkühlen lassen und anschliessend Absorption bei 570 nm im Plattenphotometer gemessen.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse für die Serumproben „L“ und „P“ ergeben sich durch direkten Vergleich des gemittelten Absorption der drei Ansätze mit der Standardkurve. Die Serumpepsinogenkonzentration ergibt sich durch Subtraktion des Wertes „L“ von Wert „P“.

Serumpepsinogenkonzentration (UTyr) = UTyr „P“ – UTyr „L“

ANHANG III

Tabelle I: Pathologisch-anatomische Befunde an den Labmägen von 59 Tieren; der jeweilige Hauptbefund ist schwarz unterlegt, grau kennzeichnet den/die Nebenfund(e).

Tier Nr.	Narben	Erosionen	nicht-perforierende Geschwüre	Perforierendes Geschwür
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				

Tier Nr.	Narben	Erosionen	nicht-perforierende Geschwüre	Perforierendes Geschwür
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				

Tabelle II: Anzahl und Fläche von Erosionen

Tier Nr.	Anzahl				Fläche			
	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt
4	0	19	0	19	0	1,98	0	1,98
6	0	70	0	70	0	8,82	0	8,82
13	0	11	0	11	0	1	0	1
15	0	0	1	1	0	0	0,07	0,07
18	0	125	0	125	0	17,85	0	17,85
20	0	17	0	17	0	0,9	0	0,9
22	0	100	21	121	0	22,24	4,72	26,96
24	0	125	0	125	0	8,34	0	8,34
31	0	2	0	2	0	0,07	0	0,07
36	1	98	174	273	0,36	14,4	10,01	24,77
38	0	0	12	12	0	0	0,58	0,58
40	2	15	0	17	0,79	3,19	0	3,98
43	0	1	0	1	0	0,07	0	0,07
45	0	52	0	52	0	14,54	0	14,54
46	0	22	0	22	0	6,46	0	6,46
51	0	73	0	73	0	15,88	0	15,88

Tabelle III: Anzahl und Fläche von nicht-perforierenden Geschwüren

Tier Nr.	Anzahl				Fläche			
	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt
7	0	35	3	38	0	65,39	24,09	89,48
8	0	1	0	1	0	0,65	0	0,65
14	0	14	24	38	0	4,5	3,91	8,41
21	0	0	1	1	0	0	3,68	3,68
26	0	0	3	3	0	0	10,2	10,2
32	0	0	22	22	0	0	50,57	50,57
35	3	1	0	4	1,81	0,45	0	2,26
37	2	12	0	14	4,34	40,46	0	44,8
44	0	4	0	4	0	6,71	0	6,71
47	0	0	2	2	0	0	2,07	2,07
49	0	6	0	6	0	28,57	0	28,57

Tabelle IV: Anzahl und Fläche von Narben

Tier Nr.	Anzahl				Fläche			
	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt
19	0	2	0	2	0	1,64	0	1,64
39	0	2	0	2	0	0,4	0	0,4

Tabelle V: Anzahl und Abmessungen perforierender Geschwüre

Tier Nr.	Anzahl				Abmessung	
	Torus	Pylorus	Corpus	Gesamt	Geschwür	Perforation
5	0	0	1	1	10,5x5,5	4,5x3,5
9	0	0	1	1	4,0x3,5	2,5x2,0
11	0	0	1	1	6,5x4,5	3,0x3,0
48	0	0	1	1	6,0x5,5	2,5x1,5
54	0	0	1	1	2,0x1,5	1,0x0,5

Tabelle VI: Resultate der Serumpepsinogenbestimmung

Tier Nr.	Leerwert „L“ (UTyr)	Probe „P“ (UTyr)	Serum-PG- Konzentration (UTyr)
1	4,133	5,379	1,25
2	2,659	4,082	1,42
3	2,384	3,946	1,56
4	4,613	14,004	9,39
5	4,716	5,809	1,09
6	1,69	1,937	0,25
7	3,476	10,685	7,21
8	3,367	8,068	4,70
9	2,036	4,407	2,37
10	1,589	5,727	4,14
11	5,495	7,512	2,02
12	6,293	7,797	1,50
13	1,873	3,755	1,88
14	3,755	7,236	3,48
15	1,139	3,573	2,43
16	3,596	5,256	1,66
17	1,257	3,543	2,29
18	2,339	3,543	1,20
19	2,235	4,287	2,05
20	2,17	5,121	2,95
21	3,782	7,56	3,78
22	2,219	5,434	3,22
23	1,723	4,14	2,42
24	1,562	4,082	2,52
25	1,476	2,369	0,89
26	2,369	6,595	4,23
27	2,244	5,142	2,90
28	2,709	4,984	2,28
29	3,173	4,913	1,74
30	1,498	3,476	1,98
31	1,889	5,559	3,67
32	4,494	10,567	6,07
33	6,794	11,203	4,41
34	1,81	2,659	0,85
35	1,598	3,837	2,24
36	3,341	8,733	5,39
37	1,346	6,019	4,67
38	2,041	5,142	3,10
39	2,401	6,299	3,90

Tier Nr.	Leerwert „L“ (UTyr)	Probe „P“ (UTyr)	Serum-PG- Konzentration (UTyr)
40	2,775	6,15	3,38
41	1,167	3,621	2,45
42	2,121	5,314	3,19
43	1,248	2,708	1,46
44	2,489	6,698	4,21
45	1,409	2,981	1,57
46	1,947	4,086	2,14
47	1,034	2,926	1,89
48	2,668	5,635	2,97
49	1,455	3,953	2,50
50	2,65	6,751	4,10
51	2,059	6,654	4,60
52	1,006	3,642	2,64
53	2,15	5,982	3,83
54	0,786	3,75	2,96
55	2,048	3,75	1,70
56	2,457	5,23	2,77
57	1,54	2,868	1,33
58	2,252	4,75	2,50
59	2,405	5,766	3,36

X. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Klee für die Überlassung dieses Dissertationsthemas bedanken. Insbesondere möchte ich mich für die aufgebrauchte Zeit und Geduld, die stets freundliche Betreuung sowie die zahlreichen fachlichen und sprachlichen Anregungen und Hilfestellungen bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau PD Dr. Dr. A. Hafner-Marx für die Erlaubnis die Untersuchungen an den Labmägen im Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in Oberschleißheim durchzuführen und bei den Mitarbeitern in der Pathologie des LGL, insbesondere bei Frau Dr. B. K. Weber, Herrn Dr. U. Ebert und den Metzgern, die sehr zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Dr. F. Weber, Frau I. Hartmann, Frau C. Beyer, Frau M. Altmann und Julian Bartels für die stets freundliche Unterstützung und die zahlreichen Hilfestellungen bei allen größeren und kleineren Problemen im Laboralltag, sowie für die zahlreichen geselligen Kaffeepausen.

Bei Frau Dr. C. Sauter-Louis und besonders bei Jim Rasqué möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Wiederkäuer in Oberschleißheim sowie allen Mitdoktorandinnen und Mitdoktoranden, besonders Franzi, Lissy und Wolfi, für die schöne und lehrreiche Zeit an der Klinik.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner gesamten Familie und meinen Freunden bedanken. Ein besonderer Dank geht an Pit und Steph für die Koch- und Fernsehabende im letzten Jahr sowie die vielen Gespräche über Kühe. Der größte Dank gilt aber meinen Eltern, dafür, dass sie mir so vieles ermöglicht haben und mich stets bei allen Vorhaben unterstützen.